

La Dermatite Seborroica

Mauro Barbareschi

Vincenzo Bettoli

Maria Pia De Padova

Gabriella Fabbrocini

Giuseppe Micali

Giuseppe Monfrecola

Aurora Tedeschi

Stefano Veraldi



Italian Acne Board

OXYS
PUBLISHING

OXYS™ Publishing
Copyright © 2013
All rights reserved
ISBN 979-12-82174-07-7

La Dermatite Seborroica

Mauro Barbareschi
Vincenzo Bettoli
Maria Pia De Padova
Gabriella Fabbrocini

Giuseppe Micali
Giuseppe Monfrecola
Aurora Tedeschi
Stefano Veraldi



Italian Acne Board

Coordinamento Editoriale

Mauro Barbareschi, Stefano Veraldi

Autori

Mauro Barbareschi

Ricercatore confermato, Unità operativa di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Vincenzo Bettoli

Medico Dirigente di 1° livello, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Maria Pia De Padova

Specialista in Dermatologia e Venerologia, Ospedale Privato "Nigrisoli", Bologna

Gabriella Fabbrocini

Professoressa Associata, Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica, Università degli studi di Napoli Federico II

Giuseppe Micali

Direttore Clinica Dermatologica e Scuola di Specializzazione in Dermatologia, Università degli studi di Catania

Giuseppe Monfrecola

Professore Ordinario di Dermatologia, Università degli studi di Napoli Federico II

Aurora Tedeschi

Dermatologa, Dottore di ricerca, Assegnista, Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Catania

Stefano Veraldi

Professore Associato, Unità operativa di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Contributi

Susanna Benardon

Medico interno, Unità operativa di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Alessandro Borghi

Medico Ricercatore, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Sara Cacciapuoti

Specializzanda in Dermatologia, Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica Università degli studi di Napoli Federico II

Piera Catalfo

Specializzanda in Dermatologia, Clinica Dermatologica, Università degli studi di Catania

Federica Dall'Oglio

Dermatologa, Dottore di ricerca, Assegnista, Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Catania

Rosanna Izzo

Tesista in Dermatologia, Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica, Università degli studi di Napoli Federico II

Mariangela La Macchia

Specialista in Radioterapia, Dottorato di Ricerca Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

Claudio Marasca

Collaboratore medico, Università degli studi di Napoli Federico II

Nella Pulvirenti

Dermatologa, Dottore di ricerca, Clinica Dermatologica, Università degli studi di Catania

Michela Ricci

Medico Specializzando, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Giulia Ruina

Medico Chirurgo, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Giulia Toni

Medico Specializzando, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Anna Elisa Verzi

Specializzanda in Dermatologia, Clinica Dermatologica, Università degli studi di Catania

Annarosa Virgili

Direttore, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Stefania Zauli

Medico Specializzando, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Indice

Prefazione		pag. 1
Cap. 1	Anatomia e fisiologia dell'unità pilo-sebacea (V. Bettoli, S. Zauli, M. Ricci, A. Borghi, G. Toni, G. Ruina, A. Virgili)	pag. 2
Cap. 2	Epidemiologia della dermatite seborroica (C. Marasca, G. Monfrecola)	pag. 20
Cap. 3	Eziopatogenesi (S. Veraldi, M. Barbareschi, S. Benardon)	pag. 28
Cap. 4	Clinica (N. Pulvirenti, F. Dall'Oglio, G. Micali, A. Tedeschi)	pag. 34
Cap. 5	Il ruolo del laboratorio nella dermatite seborroica (M. Barbareschi, S. Benardon)	pag. 48
Cap. 6	Diagnosi Differenziale della dermatite seborroica (G. Fabbrocini, S. Cacciapuotì R. Izzo)	pag. 54
Cap. 7	Terapia topica della dermatite seborroica (A. E. Verzi, P. Catalfo, G. Micali, A. Tedeschi)	pag. 74
Cap. 8	Terapia sistemica della dermatite seborroica (M. Barbareschi, S. Veraldi, S. Benardon)	pag. 96
Cap. 9	Cosmetologia della dermatite seborroica (M.P. De Padova, M. La Macchia)	pag. 106

Prefazione

Nel 2008 abbiamo pubblicato, come Italian Acne Board, un libro sulla dermatite seborroica che ha ottenuto, grazie alla benevolenza dei dermatologi italiani, un buon successo.

Dopo appena cinque anni, lo IAB ha deciso di scrivere un nuovo libro e non una nuova edizione del libro precedente sulla dermatite seborroica. Questo perchè, negli ultimissimi anni, le novità sull'eziopatogenesi (studi sul sebo, nuove specie di *Malassezia*) e sulla terapia, soprattutto topica, sono state importanti, meritevoli quindi di un updating.

Speriamo vivamente che anche questa piacevole fatica incontri il favore dei nostri colleghi.



Italian Acne Board

1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'UNITÀ PILO-SEBACEA

Vincenzo Bettoli

Medico Dirigente di 1° livello, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Stefania Zauli

Medico Specializzando, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Michela Ricci

Medico Specializzando, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Alessandro Borghi

Medico Ricercatore, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Giulia Toni

Medico Specializzando, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Giulia Ruina

Medico Chirurgo, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

Annarosa Virgili

Direttore, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara

1.1 Anatomia e istologia

La ghiandola sebacea, fondamentale deputata alla secrezione di sebo, costituisce, insieme al pelo, l'unità pilo-sebacea. Il secreto ghiandolare, si riversa nel dotto escretore il quale sbocca nel canale pilo-sebaceo in corrispondenza di un punto che segna il confine tra istmo e infundibulo. Attraverso l'infundibolo sale verso l'alto fino a raggiungere la superficie cutanea.

La ghiandola sebacea si ritrova su tutta la superficie corporea, con l'eccezione del palmo della mano e della pianta dei piedi. In alcune aree, quali labbra, prepuzio, glande, piccole labbra, ano, capezzolo e areola mammaria, è anatomicamente indipendente dal follicolo pilifero e il dotto escretore si apre direttamente sulla superficie cutanea.

Numero e dimensioni delle ghiandole sebacee variano notevolmente nelle diverse regioni corporee, con una maggior concentrazione, oltre 800/cm², e maggiore dimensione, al volto e al cuoio capelluto. Quelle di dimensioni maggiori sono associate a peli a struttura esile e costituiscono il cosiddetto follicolo sebaceo (Figura 1.1).

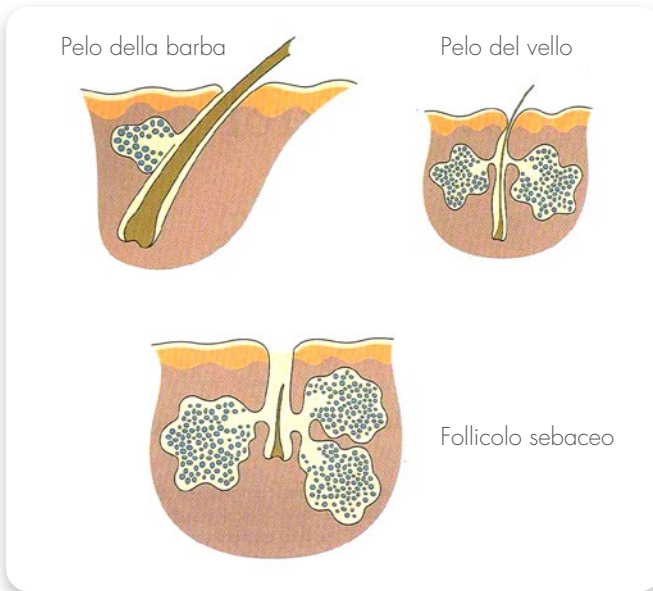


Figura 1.1 Tipi di ghiandole sebacee a seconda del volume (da Cunliffe, Gollnick 2001, modificato)

Esse sono localizzate nelle aree del corpo definite seborroiche, ossia al centro del volto, in regione presternale e in quella interscapolare. Le ghiandole associate ai grossi peli terminali sono meno voluminose rispetto alle precedenti; fanno eccezione quelle del capillizio. Esiste una terza varietà, che si rinviene nel contesto dei complessi piliferi del vello di tutte le sedi corporee che non siano quelle per definizione considerate seborroiche; sono in linea di massima le meno voluminose o, secondo altri autori, sovrapponibili a quelle annesse ai peli terminali.

Strutturalmente le ghiandole sebacee sono acinose ramificate (Figura 1.2), costituite da un numero variabile di aggregati di acini, i lobuli, i cui dotti si aprono nel dotto escretore centrale. Il dotto escretore abbocca al follicolo pilifero in corrispondenza del punto che segna il confine tra istmo e infundi-

bolo, riversando la secrezione sebacea all'interno del canale pilosebaceo. Nelle aree in cui le ghiandole sono meno numerose, esse tendono a essere unilobulari, mentre dove sono presenti in elevata concentrazione sono per lo più multilobulari (Tabella 1.1).

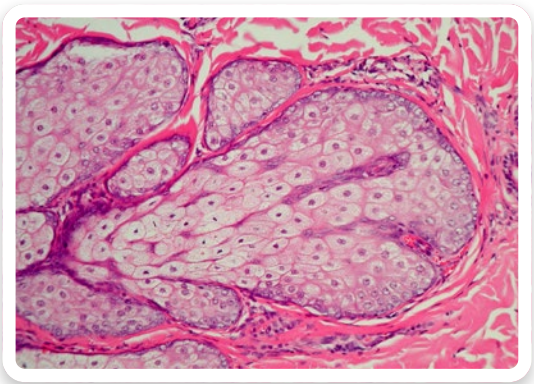


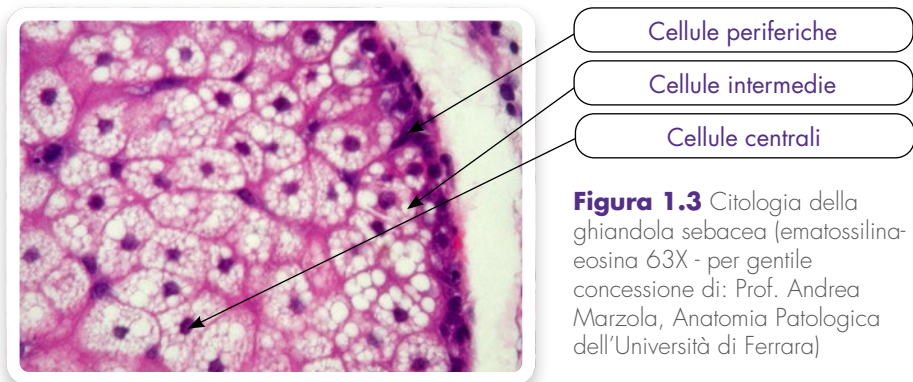
Figura 1.2 Struttura della ghiandola sebacea (ematossilina-eosina 40X - per gentile concessione di: Prof. Andrea Marzola, Anatomia Patologica dell'Università di Ferrara)

DIMENSIONI	• 3 tipi (follicolo sebaceo, pello vello, pelo terminale)
NUMERO/CM²	• Massimo al volto e cuoio capelluto - 800/cm² • Minimo alle estremità - 50/cm² • Intermedio al tronco
ARCHITETTURA	• Unilobulari, in sedi a bassa concentrazione ghiandolare • Multilobulari, in sedi a elevata concentrazione ghiandolare
GHIANDOLE INDIPENDENTI DAL FOLLICOLO PILIFERO	• Labbra, prepuzio, glande, piccole labbra, ano, capezzolo, • Areola mammaria

Tabella 1.1 Caratteristiche variabili della ghiandola sebacea

Gli acini sono costituiti da cellule che, sulla base delle proprie caratteristiche morfologiche e ultrastrutturali si possono schematicamente distinguere in periferiche, intermedie e centrali (Figura 1.3).

Le cellule periferiche sono indifferenziate basofile, cuboidali o appiattite e poggiano sulla membrana basale, cui sono fissate tramite emidesmosomi. La microscopia elettronica di questi elementi indifferenziati ne evidenzia, in sede citoplasmatica, l'abbondanza in ribosomi, reticolo endoplasmatico e glicogeno, necessari per la sintesi delle ribonucleine che innescano la lipogenesi; sono anche presenti tonofilamenti. Il nucleo è centrale e circondato da numerosi mitocondri. Sono cellule prive di contenuto lipidico e vanno incontro a intensa attività mitotica. Moltiplicandosi, si rendono responsabili del progressivo dislocamento verso il centro dell'acino delle cellule preesistenti, che hanno intrapreso nel frattempo il rispettivo processo differenziativo. Interdigitazioni citoplasmatiche, simili a microvilli, e desmosomi sono rinvenibili nei punti di contatto tra gli elementi periferici adiacenti.



Le cellule intermedie, più voluminose delle precedenti, presentano citoplasma vacuolizzato. Si individuano in sede citoplasmatica numerosi mitocondri e grosse strutture deputate alla sintesi lipidica; nelle cisterne del reticolo endoplasmatico liscio incomincia a essere presente materiale lipidico, che in corrispondenza dell'apparato del Golgi si aggrega a formare i vacuoli. Sono meno numerosi, rispetto alle cellule periferiche, i tonofilamenti, i ribosomi e il glicogeno. Nonostante la presenza di strutture vacuolari a

contenuto lipidico, gli elementi acinari intermedi conservano una cospicua componente citoplasmatica.

Al centro dell'acino, le cellule sebacee mature, pienamente differenziate, rotondeggianti, 100-150 volte più voluminose rispetto alle periferiche, sono ripiene di goccioline lipidiche. I vacuoli lipidici rappresentano la componente preponderante dell'intera struttura cellulare e sono separati tra loro da esili sepimenti di citoplasma. Gli organuli intracitoplasmatici risultano dislocati dall'accumulo lipidico e parimenti il nucleo appare deformato (Tabella 1.2).

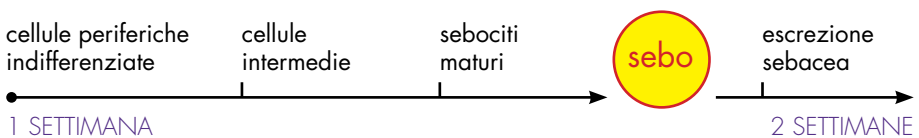
PERIFERICI	• Microscopia ottica: cellule basofile, cuboidali o appiattite, poggiano sulla membrana basale • Microscopia elettronica: nel citoplasma abbondanti ribosomi, reticolo endoplasmatico, glicogeno, tonofilamenti • Assenza di lipidi • Nucleo centrale e circondato da numerosi mitocondri • Intensa attività mitotica • Interdigitazioni citoplasmatiche e desmosomi nei punti di contatto tra le cellule adiacenti
INTERMEDI	• Microscopia ottica: più voluminose delle precedenti, citoplasma vacuolizzato • Microscopia elettronica: nel citoplasma numerosi mitocondri e grosse strutture deputate alla sintesi lipidica; reticolo endoplasmatico liscio e apparato del Golgi si aggregano a formare i vacuoli a contenuto lipidico • Scarsi tonofilamenti, ribosomi e glicogeno • Conservata cospicua componente citoplasmatica • Desmosomi e strutture giunzionali del tipo tigh junctions tra cellule adiacenti

**CENTROACINARI
MATURI**

- Microscopia ottica: cellule rotondegianti, 100-150 volte più voluminose delle periferiche, ripiene di goccioline lipidiche
- Microscopia elettronica: voluminosi vacuoli lipidici separati tra loro da esili sepiamenti di citoplasma
- Organuli intracitoplasmatici dislocati dall'accumulo lipidico
- Nucleo deformato

Tabella 1.2 Principali caratteristiche dei sebociti

Successivamente al completo disfacimento delle cellule centro-acinari per intervento di enzimi lisosomiali si costituisce il sebo, miscela di lipidi e detriti cellulari. Riversandosi nel dotto escretore centrale, il sebo imbocca il canale pilosebaceo e raggiunge la superficie epidermica. L'intero processo prende il nome di secrezione olocrina. Il tempo necessario al completamento della maturazione dei sebociti, da cellule indifferenziate periferiche a sebo, è di circa due settimane; intercorre almeno un'altra settimana tra la formazione del sebo e la sua emergenza sulla superficie cutanea (Figura 1.4). Il ciclo cellulare tende a farsi progressivamente più lento con l'età.

**Figura 1.4** Cronologia della differenziazione dei sebociti e della secrezione sebacea

1.2 Fisiologia e biochimica

Il sebo umano quindi, frutto di una secrezione con modalità olocrina che prevede la completa disintegrazione dei sebociti maturi, a seguito del rilascio nel dotto sebaceo e del successivo passaggio attraverso il dotto pilo-sebaceo termina la sua corsa sulla superficie cutanea.

La sua composizione chimica è peculiare nell’uomo e questo potrebbe essere uno dei motivi per cui l’uomo è l’unica specie a sviluppare l’acne. Esso presenta un pH variabile da 3 a 4 ed è costituito da cheratina, frammenti cellulari, lipidi e microrganismi. La miscela di frazioni lipidiche è composta principalmente da trigliceridi (60%), ma anche da esteri delle cere (25%), squalene (12%) e in minor misura, da colesterolo, esteri del colesterolo e acidi grassi (1-2%) (Tabella 1.3).

LIPIDI	EPIDERMIDE	SEBO
TRIGLICERIDI	30-40%	60%
ESTERI DELLE CERE	25%	25%
SQUALENE	15%	12%
ACIDI GRASSI	15-30%	1-2%
COLESTEROLO ED ESTERI	1-2%	1-2%

Tabella 1.3 Composizione lipidica epidermica e sebacea

Gli esteri delle cere, prodotti esclusivamente dalla ghiandola sebacea e lo squalene che, laddove venga sintetizzato in altre sedi è rapidamente convertito in colesterolo, sono componenti fondamentali e distintivi del sebo nell’uomo.

Sulla superficie cutanea la composizione lipidica cambia in quanto, all’interno dei dotti che veicolano il sebo all’esterno avvengono alcune modificazioni biochimiche. I trigliceridi, vengono convertiti in glicerolo, acidi grassi liberi (FFA), mono e digliceridi, dall’attività lipasica di batteri e funghi

intra- e perifollicolari, in primis il *Propionibacterium acnes*, lo squalene viene ossidato e la lunghezza della catena degli acidi grassi viene modificata. A livello epidermico i lipidi sono quindi costituiti da: trigliceridi (30-40%), FFA (15-30%), esteri delle cere (25%), squalene (15%) e colesterolo (1-2%). La produzione di sebo risente di una serie di fattori, endogeni ed esogeni. Le influenze ormonali, in particolare legate agli androgeni, contribuiscono a spiegare le significative differenze che si sviluppano in relazione all'età e al sesso, sull'attività delle ghiandole sebacee.

Per esempio per quanto riguarda l'età, la produzione di sebo è considerevole durante i primi 3 mesi di vita, come conseguenza degli androgeni surrenalici fetali e neonatali, poi tende gradualmente a ridursi, fino ad azzerarsi al sesto mese di vita. La ghiandola rimane in seguito quiescente fino ai 7-8 anni di età, in corrispondenza con l'inizio dell'adrenarca, momento in cui gli androgeni surrenalici, e in particolare il deidroepiandrosterone, stimolano nuovamente la produzione sebacea. L'attività della ghiandola sebacea in questo periodo della vita esordisce in modo peculiare. In uno studio inglese si è osservato che sia il numero dei follicoli che producono sebo come il volume totale di sebo secreto aumentino in modo significativo passati gli 8 anni di età, sia nei maschi che nelle femmine. Interessante notare come l'aumento della secrezione totale di sebo dipenda dall'aumento progressivo del numero dei follicoli secernenti e non dall'aumento contemporaneo della produzione di sebo da parte di tutti i follicoli presenti. Non tutti i follicoli quindi producono sebo in modo significativo, questa caratteristica è limitata solo ad alcuni di essi. Se nei soggetti acneici questo pattern di secrezione è molto marcato non altrettanto si può dire dei non acneici nei quali si osserva una disomogeneità meno marcata. Ne consegue che, per studiare il coinvolgimento della ghiandola sebacea nell'acne, è necessario concentrarsi solo sui singoli follicoli fortemente secernenti e non su tutti i follicoli pilo-sebacei indiscriminatamente.

Una stratificazione per sesso mostra come all'aumento del numero dei follicoli attivamente produttori di sebo, confrontati a 10,5 e a 11 anni di età, contribuiscano in maniera più marcata i maschi rispetto alle femmine. All'età di 11,5 anni, i soggetti portati allo sviluppo di acne, intesa come presenza di non meno di 5 elementi infiammatori, hanno mostrato un aumento

della secrezione di sebo proporzionale all'età. Al contrario, quelli che non tendono a sviluppare acne non hanno mostrato un incremento significativo della produzione di sebo.

Un ulteriore e significativo aumento della produzione sebacea avviene durante la pubertà, con un picco tra i 16 e i 20 anni, come conseguenza dell'aumentata produzione di androgeni surrenalici e gonadici. A partire dai 40 anni nelle donne e 50 anni negli uomini, la secrezione sebacea inizia gradualmente a diminuire. Le ghiandole sebacee vanno infatti incontro a un invecchiamento sia cronologico che indotto da stimoli ambientali. Mentre il loro numero rimane sostanzialmente invariato nel corso della vita, sia nei maschi che nelle femmine, la secrezione di sebo si riduce progressivamente col tempo. Nelle donne questo avviene in minor misura, intorno al 20% per decade e a partire dal 40° anno di vita, rispetto all'uomo, il quale perde circa il 30% della secrezione a decade a partire dal 50° anno di vita circa.

Se il rinnovamento totale dei sebociti all'interno della ghiandola sebacea avviene normalmente in circa un mese, la ridotta produzione di androgeni che si osserva col passare degli anni, induce un rallentamento del turnover cellulare. Questo si traduce in un aumento di volume delle ghiandole stesse, fenomeno che generalmente passa inosservato clinicamente, mentre in alcuni casi può risultare evidente presentandosi come "iperplasia sebacea". Si tratta di papule di colorito giallo-cereo centrate da un piccolo avvallamento e focalizzate nelle zone di maggior concentrazione ghiandolare come la fronte.

All'iperplasia delle ghiandole sebacee possono concorrere l'esposizione ai raggi UV e la immunosoppressione farmaco-indotta come per esempio da ciclosporina A o da cortisonici.

È stato dimostrato che le ghiandole sebacee possiedono enzimi quali 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzimaA-reduttasi (HMG-CoA), acetoacetyl CoA-tiolase, HMG-CoA sintetasi, mevalonato decarbossilasi, mevalonato chinasi e acetyl CoA carbossilasi. Questi enzimi, agendo su diversi substrati, sia di provenienza tissutale che alimentare, quali acetato, glucosio, lattato, piruvato e alcuni aminoacidi come leucina, valina e metionina danno luogo alla formazione di acidi grassi e colesterolo, costituenti lipidici del sebo.

All'interno dei sebociti, la biosintesi di acidi grassi con catene a numero pari di atomi di carbonio riconosce come molecola di partenza l'acetil CoA, fornito dal glucosio. Le catene a numero dispari derivano invece dal propionil CoA, generato dalla beta-ossidazione degli acidi grassi a catena dispari o alternativamente dall'ossidazione di aminoacidi. Il successivo allungamento delle catene carboniose è catalizzato da diversi enzimi citoplasmatici e mitocondriali, che agiscono insieme al coenzima NADPH. I sebociti sintetizzano sia acidi grassi di comune osservazione anche in altri fluidi biologici come l'acido palmitico, l'acido stearico e l'acido oleico, sia acidi grassi peculiari e specifici del sebo. Tra questi ultimi citiamo l'acido iso-pentadecanoico, l'acido anteiso-eptadecanoico, l'acido sapienico e l'acido sebaleico, quest'ultimo quantitativamente preponderante nel sebo di un individuo adulto.

Per quanto riguarda il rapporto tra attività della ghiandola sebacea e dieta si deve considerare che i substrati utilizzati dalla ghiandola sebacea per la produzione di lipidi provengono in parte dall'apporto dietetico. È nota la condizione limite nella quale il digiuno forzato per 4-8 settimane porta a una riduzione della secrezione sebacea del 40%, con un'omogenea caduta di tutte le quote lipidiche tranne lo squalene.

È altrettanto noto come una dieta ipercalorica prolungata, con un alto carico glicemico, induca un'iperinsulinemia cronica con conseguente aumento dell'IGF-1. Sia l'insulina che l'IGF-1 possono stimolare la sintesi di androgeni sia a livello gonadico che in alcuni tessuti periferici tra cui i sebociti. Inoltre l'IGF-1 rappresenta un possibile fattore di crescita per le ghiandole acinari probabilmente intervenendo anche nei processi differenziativi e lipogenetici.

In uno studio sono stati sottoposti a una dieta a basso carico glicemico per tre mesi soggetti acneici e confrontati con un gruppo senza restrizioni alimentari. Una valutazione oggettiva computerizzata della secrezione sebacea non ha dimostrato alcuna riduzione della produzione di sebo nel gruppo in dieta. Un eccesso di carboidrati nella dieta può aumentare la produzione di acidi grassi mono insaturati 16:1, quale l'acido sapienico, modificando quindi la composizione lipidica del sebo.

È importante sottolineare che nella maggioranza dei casi le considerazioni

sugli effetti della dieta sull'attività sebacea sono teoriche e la rilevanza clinica è spesso ancora tutta da dimostrare. Il che si traduce nella mancanza di dati utili per consigliare un regime alimentare specifico, sia in termini quantitativi che qualitativi, per esempio in un soggetto acneico adolescente e normopeso.

Alla luce della peculiare composizione dei lipidi sebacei, sembrava poco probabile che la ghiandola sebacea utilizzasse lipidi di origine ematica/alimentare. Uno studio ha tuttavia dimostrato che la ghiandola sebacea è in grado di utilizzare gli acidi grassi introdotti con la dieta per la sintesi del sebo. A conferma di questo il fatto che nel sebo è contenuto l'acido linoleico, acido grasso essenziale che l'uomo non è in grado di produrre e deve quindi essere obbligatoriamente introdotto con la dieta. È importante tuttavia sottolineare che non è detto che gli acidi grassi introdotti con la dieta influenzino la quantità e la composizione lipidica del sebo prodotto. Non sono disponibili dati a questo proposito. Ne consegue che, anche per i lipidi, mancano dati relativi alla rilevanza clinica. Non si è quindi attualmente in grado, in base ai dati a disposizione, di poter impostare consigli dietetici riferiti ai lipidi per influenzare la produzione di sebo da parte delle ghiandole sebacee.

Come si è visto precedentemente la ghiandola sebacea è in grado di produrre autonomamente, in loco, il colesterolo. Questo lipide può avere diverse destinazioni: 1) componente delle membrane cellulari 2) componente del sebo 3) precursore di steroidi e androgeni prodotti localmente. La ghiandola sebacea infatti possiede un set completo di enzimi e coenzimi (3 β -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1, 17 β -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 2, 5- α riduttasi, 3 α -idrossisteroide deidrogenasi, aromatasi), in grado di metabolizzare il colesterolo a testosterone passando attraverso gli androgeni deboli come androstenedione e DHEA.

Gli androgeni sono i principali regolatori della proliferazione e della differenziazione delle ghiandole sebacee, in particolare il testosterone e il 5- α DHT. Quest'ultimo è il frutto dell'azione dell'enzima 5- α riduttasi sul testosterone. Il 5- α DHT possiede una maggiore affinità per i recettori degli androgeni rispetto al testosterone e non può essere metabolizzato in estrogeni dagli enzimi aromatasi come avviene invece per il testosterone. Recet-

tori per gli androgeni sono stati isolati nelle ghiandole sebacee, soprattutto nei sebociti periferici e differenziati e nei cheratinociti del dotto sebaceo. Il testosterone e il 5- α DHT possono derivare direttamente dalla produzione gonadica oppure dalla conversione periferica di androgeni a bassa potenza, come l'androstenedione e il DHEA, in androgeni più potenti, o dalla produzione locale a livello della ghiandola sebacea. I sebociti, come i cheratinociti, possono quindi essere considerati un vero e proprio "tessuto steroideogenico".

La disregolazione, probabilmente su base genetica, dell'attività sia degli enzimi sebacei che producono androgeni sia dei recettori per androgeni dei sebociti sembra intervenire nella patogenesi dell'acne. I pazienti acneici possiedono recettori per gli androgeni più numerosi e sensibili e una attività enzimatica aumentata rispetto ai non acneici.

La rilevanza biologica degli androgeni prodotti localmente rispetto a quelli provenienti da gonadi e surrenali nell'indurre l'attività sebacea è tuttora difficile da stabilire. In un maschio adulto si suppone che il 50% del testosterone che agisce sulla pelle venga dalle gonadi e il restante 50% dalla conversione periferica o dalla produzione locale. In una femmina adulta meno del 20% di testosterone presente nel tessuto periferico è ovarico e predomina la conversione periferica. L'importanza del ruolo svolto dagli ormoni prodotti localmente dalla ghiandola sebacea può spiegare perché di solito, nel sangue di pazienti affetti da acne, si trovino livelli normali di androgeni.

L'attività delle ghiandole sebacee dipende inoltre dalla loro localizzazione. Attività di conversione di androgeni a bassa potenza in androgeni ad alta potenza è maggiore nei sebociti del viso, rispetto a quelli del resto del corpo, poiché l'attività della 5- α reduttasi di tipo I, in queste sedi, è più intensa.

I recettori per gli androgeni sono localizzati nel nucleo e i loro ligandi naturali, il testosterone e il DHT, stimolano proliferazione, differenziazione cellulare e sintesi lipidica verosimilmente attraverso la mediazione dei recettori PPARs. I Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) sono recettori nucleari che si differenziano in sottotipi (α , β o γ). Il loro ruolo come mediatori nella regolazione e nella trascrizione di geni essenziali nella produzione di sebo e nella sintesi di steroidi e androgeni è stato accertato.

Oltre agli androgeni, i sebociti umani producono anche, a livello locale, estrogeni, CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), acido retinoico, cortisolo, vitamina D3 ed eicosanoidi.

La tecnica della coltura dei sebociti immortalizzati, ha permesso di osservare come i sebociti sviluppino diverse attività in seguito all'azione di mediatori specifici su recettori di membrana o nucleari. Attualmente sono disponibili 3 linee di sebociti immortalizzati: SZ95, SEB-1 e Seb-E6E7 (Figura 1.5).

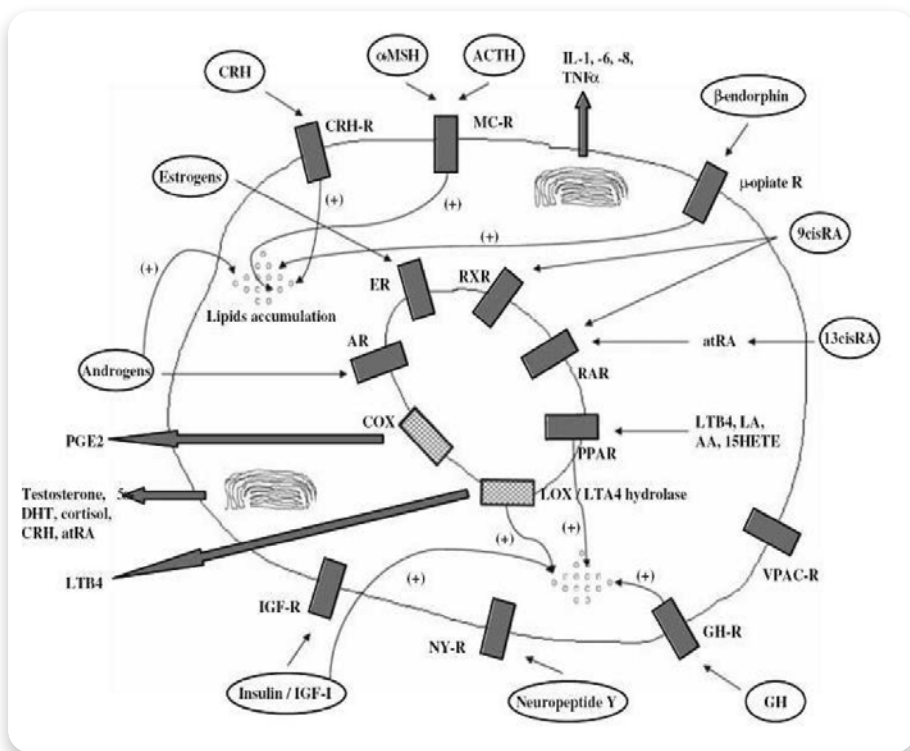


Figura 1.5 Sebocita – principali recettori nucleari e citoplasmatici con relativi ligandi (da Zouboulis et al. Arch Dermatol Res 2008;300:397- 413)

A livello della membrana sono presenti i recettori per: l'ormone che rilascia corticotropina-1 e 2 (CRH-R1 e 2), melanocortina-1 e 5 (MC-1R e MC-5R), oppiacei μ (OPR), VPAC, cannabinoidi (CR 1 e 2), istamina tipo 1, IGF-1 (IGF-R) e ormone della crescita (GH-R).

I recettori nucleari dei sebociti sono inoltre rappresentati da: recettore del progesterone (PR), per gli estrogeni (ER α e β), dell'acido retinoico (RAR α e γ), dei retinoidi X (RXR α , β , γ), della vitamina D (VDR), Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs), Liver X receptors (LXR α e β), Vanilloid Receptor (VR).

Il CRH, secreto dall'ipotalamo ma prodotto anche direttamente dalla ghiandola sebacea, attraverso l'interazione con i suoi recettori CRH-R1 e 2 sul sebocita, sembra giocare un ruolo nella patogenesi dell'acne e altre patologie androgeno-correlate. Il CRH regola la produzione di 3β -deidrogenasi (HSD), enzima che converte il DHEA in testosterone, stimola la lipogenesi e la secrezione di IL-6 e IL-8 da parte dei sebociti. Secondo studi in vivo, nei pazienti acneici la produzione sebacea di CRH risulterebbe aumentata rispetto ai pazienti sani. È ipotizzabile quindi che un futuro sviluppo di antagonisti del CRH-R possa essere utile in ambito terapeutico.

I PPARs hanno invece diversi ligandi naturali quali l'acido linoleico, il leucotriene B₄ (LTB₄), gli acidi grassi liberi (FFA) e gli androgeni. Richiedono l'eterodimerizzazione con RXR per regolare l'espressione dei geni bersaglio. Gli effetti biologici mediati dai PPARs sono rappresentati dall'aumento della lipogenesi, dalla produzione di prostaglandina E₂ (PGE₂), dal rilascio di IL-6, e dalla sintesi di ciclossigenasi 2 (COX-2).

Inoltre anche i neuropeptidi stress-indotti come la sostanza P (SP) possono influenzare l'attività della ghiandola sebacea inducendo proliferazione, differenziazione, immunoreattività ed espressione di endopeptidasi neutre nei sebociti. La quantità di SP contenuta nelle fibre nervose peri-ghiandolari sembra essere aumentata nei pazienti affetti da acne rispetto ai soggetti sani. Questi risultati suggeriscono un ruolo patogenetico della SP come potenziale mediatore dell'infiammazione neurogena.

La ghiandola sebacea è inoltre in grado di sintetizzare eicosanoidi a partire dall'acido arachidonico (prostaglandine, prostaciline e leucotrieni). Gli eicosanoidi nei sebociti possono indurre segnali infiammatori.

Alcuni farmaci come isotretinoina per via orale, estrogeni e antiandrogeni influenzano la secrezione di sebo da parte della ghiandola sebacea.

Con la isotretinoina orale, in particolare, la secrezione sebacea inizia a ridursi già dopo 7 giorni dalla prima assunzione. Si può giungere fino al

10% di secrezione residua dopo 3 mesi di assunzione del farmaco alla dose giornaliera di 0,5-1,0 mg/kg. La ridotta secrezione sebacea può persistere anche dopo la sospensione del farmaco. In casi limite si è osservata una secrezione residua di sebo del 20% anche dopo un anno dalla sospensione del farmaco. Sorprendentemente, l'isotretinoina appare essere l'unico retinoide per via orale in grado di ridurre l'attività della ghiandola sebacea.

1.3 Conclusioni

La ghiandola sebacea quindi, oltre alla secrezione di sebo, produce localmente varie sostanze attive, e possiede numerosi recettori di membrana e nucleari che la coinvolgono in vari ambiti biologici. Questi includono l'omeostasi della superficie cutanea e la sua protezione mediante la secrezione lipidica, la liberazione di mediatori di difesa, la definizione dell'odore della cute insieme alle ghiandole apocrine, induzione di reazioni infiammatorie e produzione locale di ormoni.

Alla luce di tutto questo la ghiandola sebacea non dovrebbe più essere considerata una semplice produttrice di sebo, ma una struttura biologicamente multifunzionale.

Bibliografia

- Bohm M (2009) Neuroendocrine regulators. Novel trends in sebaceous gland research with future perspectives for the treatment of acne and related disorders. *Dermatoendocrinol* May; 1(3): 136-40.
- Chen W, Zouboulis C, Orfanos CE (1996) The 5-alpha reductase system and its inhibitors. Recent development and its perspective in treating androgen-dependent skin disorders. *Dermatology*; 193(3): 177-84.
- Cunliffe WJ. Acne. Diagnosis and management. Martin Dunitz Ltd 2001; 3-14.
- Cunliffe WJ, Jones DH, Pritlove J et al. Long-term benefit of isotretinoin in acne. In: Saurat JH (ed). *New trend in research and therapy*. Basel: Karger; 1985: 242-51.
- De Luca C, Fanfoni GB, Picardo M et al (1989) The skin surface lipids of man compared with those of other different primates. *J Invest Dermatol*; 92(3): 473.
- Downie MM, Kealey T (1998) Lipogenesis in the human sebaceous gland: glycogen and glycerophosphate are substrates for the synthesis of sebum lipids. *J Invest Dermatol*; Aug; 111(2): 199-205.
- Downing DT (1992) In vivo studies of cutaneous lipid biosynthesis. *Semin Dermatol*; Jun 11(2): 162-8.
- Downing DT, Strauss JS, Norton LA et al (1977) The time course of lipid formation in human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* Oct 69(4): 407-12.
- Downing DT, Stewart ME, Wertz PW et al (1986) Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* Feb; 14(2 Pt 1): 221-5.
- Ellis RA, Hendrickson RC. The ultrastructure of the sebaceous gland in man. *Advances in the biology of skin*, vol IV, The sebaceous glands, edited by Montagna et al. New York; Pergamon 1963; 94.
- Hughes BR, Cunliffe WJ (1994) A prospective study of the effect of isotretinoin on the follicular reservoir and sustainable sebum excretion rate in patients with acne. *Arch Dermatol* Mar; 130(3): 315-8.
- Jones DH, Greenwood R, Cunliffe WJ (1983) Dose-response relationship of sebum suppression by 13-cis-retinoic acid in severe acne. *Br J Dermatol* Sep; 109(3): 366-7.
- Krause K, Schnitger A, Fimmel S, et al (2007) Corticotropin-releasing hormone skin signalling in receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands. *Horm Metab Res* Feb; 39(2): 166-70.

- Makrantonaki E, Zouboulis CC (2007) Testosterone metabolism to 5 α -DHT and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferators-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br J Dermatol Mar*; 156(3): 428-32.
- McCulley JP, Shine WE (2002) Meibomian gland and tear film lipids: structure, function and control. *Adv Exp Med Biol*; 506(Pt A): 373-8.
- Mourelatos K, Eady EA, Cunliffe WJ, et al (2007) Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol*; 156(1): 22-31.
- Nicolaides N (1974) Skin lipids. Their biochemical uniqueness. *Science Oct* 4;186(4158): 19-26.
- Pappas A, Anthonavage M, Gordon JS (2002) Metabolic fate and selective utilization of major fatty acids in human sebaceous gland. *J Invest Dermatol*; 118(1): 164-171.
- Plewing G, Christophers E, Braun-Falco O (1971) Cell transition in human sebaceous glands. *Acta Dermatol Venereol*; 51(6): 423-8.
- Plewing G, Christophers E, Braun-Falco O (1971) Proliferative cells in the human sebaceous glands. Labelling index and regional variations. *Acta Dermatol Venereol*; 51(6): 413-22.
- Plewig G, Kligman AM. Acne and rosacea. 3rd Edition 2000; Springer; 57-68.
- Plewig G, Kligman AM (1978) Proliferative activity of the sebaceous glands of the aged. *J Invest Dermatol Jun*; 70(6): 314-7.
- Pochi PE, Downing DT, Strauss JS (1970) Sebaceous gland response in man to prolonged total caloric deprivation. *J Invest Dermatol*; Nov 55(5): 303-9.
- Smith RN, Braue A, Varigos GA, et al (2008) The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci*; 50(1): 41-52.
- Stewart ML (1992) Sebaceous gland lipids. *Seminars in Dermatology*; Jun 11(2): 100-5.
- Thiboutot D (2004) Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol Jul*; 123(1): 1-12.
- Thiboutot D, Harris G, Iles V et al (1995) Activity of the type I 5-alpha reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol Aug*; 105(2): 209-14.
- Tosti A (1974) A comparison of histodynamics of sebaceous glands and epidermis in man: a microanatomic and morphometric study. *J Invest Dermatol Mar*; 62(3): 147-52.
- Toyoda M, Nakamura M, Makino T, et al (2002) Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp Dermatol Jun*; 11(3): 241-7.

- Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, et al (2006) Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol Sep*; 126(9): 2002-9.
- Vantrou M, Venencie PY, Chaumeil JC (1987) Skin surface lipids in man : origin, synthesis and regulation. *Ann Dermatol Venereol*; 114(9): 1115-29.
- Yamamoto A, Ito M (1992) Sebaceous gland activity and urinary androgen levels in children. *J Dermatol Sci*; 4(2): 98-104.
- Zouboulis CC (2000) Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res*; 54(5-6): 230-42.
- Zouboulis CC (2003) Sebaceous gland in human skin. The fantastic future of a skin appendage. *J Invest Dermatol*; Jun; 120(6): 14-5.
- Zouboulis CC, Baron JM, Bohm M, et al (2008) Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol Jun*; 17(6): 542-51.
- Zouboulis CC, Boschnakow A (2001) Chrono- and photoaging of the human sebaceous gland. *Clin Exp Dermatol*; 26: 600-7.
- Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T (2008) The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in sebostasis, seborrhoea and acne. *Arch Dermatol Res Sep*; 300(8): 397-413.

2. EPIDEMIOLOGIA DELLA DERMATITE SEBORROICA

Claudio Marasca

Collaboratore medico, Università degli studi di Napoli Federico II

Giuseppe Monfrecola

Professore Ordinario di Dermatologia, Università degli studi di Napoli Federico II

Al contrario di quanto si possa dire delle scale che ne definiscono la severità, l'insufficiente sensibilità e specificità degli odierni criteri diagnostici della dermatite seborroica (DS), ha come conseguenza un inquadramento nosologico non ben definito che a sua volta si ripercuote sull'impossibilità di ottenere dati epidemiologici attendibili.

Basti pensare che non vi è tuttora accordo tra i diversi autori sui confini tra la DS del cuoio capelluto e la *Pytiriasis capitis* (forfora). Data l'elevatissima frequenza di quest'ultima nella popolazione generale, considerarla come una forma minima di DS avrebbe un notevole impatto sui dati di prevalenza e incidenza della malattia, d'altro canto il contrario varrebbe se invece la considerassimo un'entità nosologica a sé stante o ancora una condizione parafisiologica.

Recenti evidenze scientifiche hanno messo in luce che la prevalenza della *Pytiriasis capitis* oscilla tra il 21,6% nei giovani di età compresa tra i 15 e i 24 anni, per poi decrescere di pari passo con l'aumentare dell'età, in particolare nel dettaglio 19,7% nella fascia di età 25-34 anni, 17,4% nella fascia 35-49, 14,3% tra i 50 e i 64 anni fino a raggiungere il valore dell'11,7% nei soggetti di età superiore ai 65 anni.

Nella definizione dei valori di prevalenza della DS è importante distinguere, nell'ambito del macrogruppo della popolazione generale, i soggetti immuno-competenti nei quali i valori oscillano tra l'1% e il 3% senza fare distinzioni per età, mentre salgono al 3-5% se si considerano i soli soggetti adulti.

In merito all'età più coinvolta, la DS si caratterizza per un andamento bimodale, con 2 picchi di frequenza: il primo alla nascita, il secondo negli adulti tra i 30 e i 60 anni. Considerando la sola DS infantile, un sondaggio australiano su 1.116 bambini di età compresa tra l'undicesimo giorno di vita e i 5 anni e 11 mesi ha riscontrato una prevalenza complessiva della DS del 10,4% nei maschi e del 9,5% nelle femmine; in particolare si è rilevato che la frequenza di DS è elevata nei primi mesi di vita, con un picco prima del compimento del primo anno, per poi decrescere fino ad assumere valori irrilevanti dopo i 3 anni. Tuttavia altri dati evidenziano una frequenza considerevole anche in età preadolescenziale, ovvero tra i 2 e i 10 anni. Esaminando i valori assoluti, i giovani adulti sono più comunemente colpiti, con un picco che si attesta intorno ai 40 anni; ciò trova una spiegazione fisiologica dettata dal fatto che in tale periodo le ghiandole sebacee sono al massimo livello di attività. Le due forme di DS distinte in funzione dell'età si accompagnano anche a una diversità del decorso clinico: se infatti la DS infantile sembra essere confinata al periodo in cui insorge, per poi non recidivare una volta guarita, la DS dell'adulto invece ha un decorso cronico recidivante.

Per quanto concerne le differenze epidemiologiche in relazione al genere, il sesso maschile sembra esserne affetto più frequentemente rispetto al sesso femminile. Questo dato sembra essere in correlazione con gli ormoni androgeni, i quali essendo maggiormente rappresentati nei maschi, stimolano una maggiore produzione di sebo, motivo per il quale inoltre le forme più severe colpiscono più spesso il sesso maschile.

Quanto emerge dalla letteratura scientifica è che la DS è frequente in egual misura in tutto il mondo, non essendo inoltre presenti differenze epidemiologiche in merito alle varie etnie.

Ulteriore fattore che sembra influenzarne la frequenza è l'andamento stagionale, essendo più rappresentata in inverno e durante i cambi di stagione, tra estate e autunno e tra inverno e primavera, momenti peggiorativi ben noti ai pazienti che soffrono di DS. La luce solare sembra essere un fattore migliorativo, motivo per cui pazienti che per anzianità o malattia non si espongono all'aria aperta sembrano incorrere con maggiore frequenza e gravità alla malattia. In letteratura non mancano tuttavia delle eccezioni, come ad esempio casi di DS secondari a PUVA terapia.

Nel corso degli anni diversi autori hanno indagato circa l'esistenza di fattori in grado di determinare e condizionare la comparsa e la predisposizione nei confronti della DS. I fattori sui quali si è focalizzata maggiormente l'attenzione sono stati quelli immunologici, nutritivi, ambientali o legati allo stile di vita. Il peso dei singoli fattori non è stato a oggi determinato, tuttavia la coesistenza di più fattori sembra essere il determinante di maggiore rilievo.

2.1 DS e comorbidità

Numerosi studi in letteratura mettono in evidenza una maggiore frequenza della DS in associazione a diverse entità patologiche; tra quelle di interesse gastroenterologico è possibile annoverare l'alcolismo, la pancreatite cronica alcolica, l'epatite da virus C, il malassorbimento, l'obesità. È inoltre nota l'associazione della DS con l'ischemia miocardica, varie neoplasie, tra le quali carcinomi delle vie aero-digestive superiori.

In pazienti con Sindrome di Down, malattia di Hailey-Hailey, amiloidosi e sindrome fascio-cutanea, la DS mostra maggiore frequenza.

Discorso diverso e che necessita una trattazione per esteso qui di seguito, meritano le comorbidità dermatologiche, nei pazienti con infezione da HIV e neurologiche.

2.2 DS e comorbidità dermatologiche

La DS può presentarsi anche in associazione con altri disturbi cutanei, come la dermatite atopica (DA), condizione che può spesso creare confusione diagnostica. Gupta et al., in uno studio del 2004, hanno rilevato che il 49% dei bambini con DA di età compresa tra 2 a 12 mesi ha avuto una storia infantile di DS, rispetto al 17% dei controlli. DS è stata inoltre osservata anche in concomitanza con altre malattie della pelle, come rosacea, blefarite, acne, pityriasis versicolor, follicolite da *Pytirosporium*, psoriasi.

2.3 DS e infezione da HIV

Come emerge dalla letteratura scientifica, la frequenza di DS nei pazienti HIV-positivi o affetti da AIDS oscilla tra il 34% e l'83%. In paesi dove tale dermatosi è considerata rara, come ad esempio il Mali, il riscontro delle lesioni tipiche della DS viene utilizzato addirittura come fattore predittivo di infezione da HIV.

In questa categoria di pazienti, in merito alla frequenza della DS non è possibile rilevare differenze in relazione al genere o all'età. È tuttavia importante osservare come in tali pazienti la severità della malattia sia maggiore, e come più frequentemente le lesioni interessino le estremità. Inoltre la gravità della DS va di pari passo con il progredire dello stato di immunodeficienza. Molti sostengono che la DS in tali pazienti assuma una propria identità nosologica, separata dalla DS classica. Non mancano tuttavia delle eccezioni: vi sono infatti alcuni autori che sostengono che la DS nei pazienti con infezione da HIV abbia un decorso analogo a quella nei pazienti immunocompetenti, essendo soltanto più frequente nei primi.

È possibile riscontrare differenze istologiche e molecolari tra le lesioni nelle due popolazioni, immunocompetenti e non. Biopsie di lesioni da dermatite seborroica prelevate da pazienti affetti da AIDS mostrano una paracheratosi diffusa, necrosi cheratinocitaria, leucoesocitosi.

L'espressione di heat shock proteins (HSP65 e HSP72) nella cute lesionata dei pazienti affetti da AIDS è anche caratteristico, e distinto da quello osservato nei pazienti HIV-negativi con dermatite seborroica o psoriasi. Questi quadri sembrano dovuti ad alterate interazioni tra cellule T e cheratinociti nei pazienti con AIDS.

Per quanto riguarda il ruolo di *Malassezia* spp. alcuni autori riportano che una crescita eccessiva del fungo si trova solo in una minoranza di casi mentre altri suggeriscono che le carenze immunitarie derivanti dall'infezione da HIV comportino livelli anormalmente elevati di *Malassezia* sulla cute.

2.4 DS e malattie neurologiche

Da tempo è stato riconosciuto che i pazienti con malattia di Parkinson spesso sviluppano seborrea e dermatite seborroica. La gravità della seborrea non sembra correlare con la gravità della malattia di Parkinson. È stato suggerito che i livelli aumentati di sebo trovati nel Parkinson hanno un effetto permissivo sulla crescita di *Malassezia*, anche se si necessita di ulteriori studi per avvalorare tale ipotesi.

Poiché i pazienti con parkinsonismo unilaterale possono avere seborrea bilaterale, il meccanismo alla base dei mutamenti nei livelli di sebo della pelle è probabilmente endocrino piuttosto che neurotrofico. Questa ipotesi è supportata da uno studio che ha evidenziato un elevato ricircolo di α -MSH in pazienti con malattia di Parkinson; questo aumento è stato particolarmente pronunciato nei pazienti con coinvolgimento bilaterale. È anche possibile che la relativa immobilità facciale di pazienti con malattia di Parkinson permetta un maggiore accumulo medio di sebo.

La dermatite seborroica può essere più comune nei pazienti con disturbi dell'umore anche se questo potrebbe essere ascrivibile alla minore fotoesposizione di tali pazienti che, per il loro stato psichico tendono a restare frequentemente chiusi in casa.

È anche ipotizzabile che pazienti in trattamento con farmaci psicotropi quali il litio, l'aloiperidolo, il buspirone e la clorpromazina sviluppino con maggior frequenza la DS.

È infine nota l'associazione della DS con epilessia, traumi del SNC, paralisi del nervo facciale, siringomielia.

Bibliografia

- Alessi E, Cusini M, Zerboni R (1988) Mucocutaneous manifestations in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* Aug 19(2pt1): 290-7.
- Back O, Faergemann J, Hornqvist R (1985) Pityrosporum folliculitis: a common disease of the young and middle-aged. *J Am Acad Dermatol* Jan 12(1pt2): 56-61.
- Barba A, Piubello W, Vantini L, et al (1982) Skin lesion in chronic alcoholic pancreatitis. *Dermatologica* May 164(5): 322-6.
- Berg M. (1989) Epidemiological studies of the influence of sunlight on the skin. *Photo-dermatology* 6(2): 80-4.
- Berger RS, Stoner MF, Hobbs ER, et al (1988) Cutaneous manifestations of early human immunodeficiency virus exposure. *J Am Acad Dermatol* Aug 19(2pt1): 298-303.
- Bettley FR, Marten RH (1956) Unilateral seborrheic dermatitis following a nerve lesion. *Arch Dermatol* Feb 73(2): 110-5.
- Burton JL, Carlidge M, Carlidge NE, et al (1973) Sebum excretion in Parkinsonism. *Br J Dermatol* Mar 88(3): 263-6.
- Chen TM, Fitzpatrick JE (2006) Unilateral seborrheic dermatitis after decompression of Chiari I malformation and syringomyelia. *J Am Acad Dermatol* Aug 55(2): 356-7.
- Cowley NC, Farr PM, Shuster S (1990) The permissive effect of sebum in seborrheic dermatitis: an explanation of the rash in neurological disorders. *Br J Dermatol* Jan 122(1): 71-6.
- Dupuy A (2004) Epidemiology of seborrheic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol* Jan 131 (1 pt 2) 117-8.
- Ercis M, Balci S, Atakan N (1996) Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clin Genet* Nov 50(5): 317-20.
- Faergemann J, Fredriksson T (1979) Tinea versicolor with regard to seborrheic dermatitis. An epidemiological investigation. *Arch Dermatol* Aug 115(8): 966-8.
- Foley P, Zuo Y, Plunkett A, et al (2003) The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia: seborrheic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap) *Arch Dermatol* Mar 139(3): 318-22.
- Fritsch PO, Reider N (2003) Seborrheic dermatitis. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al, eds. *Dermatology* 1th ed. Elsevier Ltd 215-8.
- Gross-Tsur V, Gross-Kieselstein E, Amir N (1990) Cardio-facio cutaneous syndrome: neurological manifestations. *Clin Genet* Nov 38(5): 382-6.

- Guillaume JC, Karneff MC, Revuz J (1991) Seborrheic dermatitis and cancer of the upper respiratory and digestive tracts. *Ann Dermatol Venereol* 118(9): 607-9.
- Gupta AK, Bluhm R (2004) Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* Jan 18(1): 13-26.
- Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, et al (2003) Seborrheic dermatitis. *Dermatol Clin* Jul 21(3): 401-12.
- Gupta AK, Madzia SE, Batra R (2004) Etiology and management of Seborrheic dermatitis. *Dermatology* 208(2): 89-93.
- Holden CA, Berth-Jones J (2004) Eczema, Lichenification, Prurigo and Erythroderma. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Blackwell Science 17: 10-5.
- Johnson M-LT, Roberts J. Prevalence of dermatological diseases among persons 1-74 years of age.
- (<http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanesi/4151.pdf>).
- Lorette G (2004) Seborrheic dermatitis: frequent, but unknown. *Ann Dermatol Venereol* Jan 131(1Pt2):115.
- Mahè A, Simon F, Coulibaly S, et al (1996) Predictive value of seborrheic dermatitis and other common dermatoses for HIV infection in Bamako, Mali. *J Am Acad Dermatol* Jun 34(6): 1084-6.
- Maietta G, Rongioletti F, Rebora A (1991) Seborrheic dermatitis and daylight. *Acta Derm Venereol* 71(6): 538-9.
- Marino CT, McDonald E, Romano JF (1991) Seborrheic dermatitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* Sep 48(3): 217-8.
- Marren P, Burge S (1992) Seborrheic dermatitis of the scalp. A manifestation of Hailey-Hailey disease in a predisposed individual? *Br J Dermatol* Mar 126(3): 294-6.
- McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG (1982) Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* Oct 89(10): 1173-80.
- Misery L, Rahhali N, Duhamel A, et al (2012) Epidemiology of Dandruff, Scalp Pruritus and Associated Symptoms *Acta Derm Venereol*. Jan 26, doi: 10.2340/00015555-1315. [Epub ahead of print].
- Poindexter GB, Burkhart CN, Morrell DS (2009) Therapies for pediatric seborrheic dermatitis. *Pediatr Ann*. 38(6): 333-8.
- Segal R, David M, Ingber A, et al (1992) Treatment with bifonazole shampoo for seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study. *Acta Derm Venereol* Nov 72(6): 454-5.

- Senaldi G, Di Perri G, Di Silverio A, et al (1987) Seborrhoeic dermatitis: an early manifestation in AIDS. Clin Exp Dermatol Jan 12(1): 72-3.
- Soeprono FF, Schinella RA, Cockerell CJ, et al (1986) Seborrheic-like dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study. J Am Acad Dermatol Feb 14(2pt1): 242-8.
- Sunenshine PJ, Schwartz RA, Janniger CK (1998) Tinea versicolor: an update. Cutis Feb 61(2): 65-72.
- Tegner E (1983) Seborrhoeic dermatitis of the face induced by PUVA treatment. Acta Derm Venereol 63(4): 335-9.
- Valia RG (2006) Etiopathogenesis of seborrhoeic dermatitis. Indian J Dermatol Venereol Leprol Jul-Aug 72(4): 253-5.
- Williams JV, Eichenfield LF, Burke BL, et al (2005) Prevalence of scalp scaling in prepubertal children. Pediatrics Jan 115(1): e1-e6.

3. EZIOPATOGENESI

Stefano Veraldi

Professore Associato, Unità operativa di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Mauro Barbareschi

Ricercatore confermato, Unità operativa di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Susanna Benardon

Medico interno, Unità operativa di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

L'eziopatogenesi della dermatite seborroica (DS) è ancora in parte sconosciuta. I lipidi cutanei e *Malassezia* spp. sono i fattori eziopatogenetici più studiati.

3.1 Lipidi cutanei e plasmatici e DS

Le ghiandole sebacee non sono più numerose nei pazienti con DS rispetto ai sani. Inoltre, le ghiandole sebacee dei pazienti con DS non presentano alterazioni della morfologia e delle dimensioni rispetto a quelle degli individui sani.

La seborrea non è una caratteristica obbligata della DS; infatti, alcuni pazienti con DS presentano sulla fronte un quantitativo di sebo normale o, addirittura, una cute xerotica. Per questo motivo, in passato è stato giustamente proposto il termine di dermatite delle aree seborroiche, invece di dermatite seborroica, termine che non ha peraltro avuto successo. Tuttavia, è esperienza clinica quotidiana che i pazienti con DS siano molto più frequentemente seborroici rispetto ai sani. Le alterazioni del sebo sono di

natura qualitativa: il colesterolo e i suoi esteri sono aumentati nei pazienti con DS, mentre lo squalene è diminuito. Al contrario, lo squalene perossido è aumentato. Quest'ultimo causa ipercheratosi e ipertrofia delle ghiandole sebacee e stimola la liberazione di citochine pro-infiammatorie da parte dei cheratinociti. In pazienti con DS del cuoio capelluto sono stati studiati anche gli acidi grassi liberi, i trigliceridi e le ceramidi intercellulari dello strato corneo, che sono risultati diminuiti.

A livello plasmatico, gli acidi grassi polinsaturi (C20: 3 n-6, C20: 4 n-6 e C22: 6 n-3) e la vitamina E sono diminuiti, mentre gli acidi palmitico e stearico sono aumentati.

Alterazioni della permeabilità sono state riscontrate da vari autori.

3.2 *Malassezia* Spp.

Moltissimo è stato pubblicato sui rapporti tra *Malassezia* spp. e DS. Recentemente, Akaza et al. hanno proposto una nuova classificazione di *Malassezia* spp. (Tabella 3.1). Delle 11 specie conosciute, una (*Malassezia restricta*), si riscontra sistematicamente, e spesso con un'alta carica, nei pazienti con DS; un'altra specie (*Malassezia yamatoensis*), si riscontra in tutti i pazienti a concentrazioni variabili; infine, una terza (*Malassezia furfur*, in passato chiamata *Pityrosporum orbiculare/ovale*), si può isolare in alcuni pazienti.

- *M. dermatis/dermatitis*
- *M. furfur*
- *M. globosa*
- *M. japonica*
- *M. nana*
- *M. obtusa*
- *M. pachydermatis*
- *M. restricta*
- *M. slooffiae*
- *M. sympodialis/sympoetalis*
- *M. yamatoensis*

Tabella 3.1 Specie di *Malassezia* identificate (da Akaza et al., modificato)

Tuttavia, la carica di *Malassezia* spp. varia in base al sesso, all'area cutanea e anche alla stagionalità. Secondo alcuni autori, esisterebbe una relazione diretta, e quindi un rapporto eziologico, tra *Malassezia restricta* e DS dell'adulto e del paziente immunodepresso, secondo altri autori, questa relazione non esisterebbe. Anche il ruolo di *Malassezia* spp. nella DS del lattante è molto dibattuto; tuttavia, la maggior parte degli autori, sin dalla fine degli anni ottanta del secolo scorso, è a favore di questa associazione. Questo è un po' sorprendente, in quanto è noto che i neonati subiscono una massiva stimolazione alla sintesi di sebo da parte degli androgeni materni. *Malassezia* spp. non è in grado di sintetizzare gli acidi grassi necessari per il suo sviluppo, ma sintetizza lipasi e fosfolipasi che degradano i trigliceridi del sebo in acidi grassi liberi. Inoltre, *Malassezia* spp. utilizza gli acidi grassi saturi e libera sulla superficie cutanea acidi grassi insaturi. Infine, è noto il ruolo pro-infiammatorio di *Malassezia* spp.: il micete stimola la liberazione dai cheratinociti di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8, TNF- α). Molto si è discusso se la carica di *Malassezia* spp. nei pazienti con DS sia maggiore rispetto ai soggetti sani: è possibile che non esistano differenze significative. Non lo stesso si può dire dei pazienti con AIDS, nei quali la DS è sicuramente più frequente e più grave: in questi pazienti, la prevalenza della DS è, a seconda degli studi, del 34-83%, rispetto allo 0,5-3% della popolazione generale. Si tratta soprattutto di maschi omosessuali o bisessuali, con CD4+ <400/mm³, che presentano una DS più estesa, più infiammatoria e più desquamativa. In questi pazienti, la carica di *Malassezia* spp. è sicuramente maggiore rispetto ai soggetti sani. È possibile che questi pazienti abbiano un deficit specifico della risposta cellulo-mediata a *Malassezia* spp.

Nel complesso si può affermare che *Malassezia* spp. ha sicuramente un ruolo nella patogenesi della DS: questo è dimostrato anche dal fatto che gli antimicotici, soprattutto orali, sono efficaci nella terapia della dermatite (vedi Capitolo 8).

3.3 Alcuni miti

Secondo una vecchia letteratura, la dermatite seborroica sarebbe più frequente nei pazienti con malattie del sistema nervoso centrale e periferico (morbo di Parkinson, paralisi del facciale, epilessia,iringomielia, poliomielite, tetraplegia). Questo sarebbe vero solo per il morbo di Parkinson e la paralisi del facciale. Tuttavia, la terapia con L-dopa riduce la secrezione sebacea solo quando questa è in eccesso, ma non ha alcun effetto clinico quando questa è normale. Sono stati peraltro pubblicati studi in cui la L-dopa ha indotto un miglioramento clinico della DS.

Numerosi farmaci (cimetidina, 5-fluorouracile, clorpromazina, etionamide, fenotiazine, griseofulvina, interferone- α , metildopa, psoraleni, sali d'oro, stanazolo, testosterone), soprattutto psicofarmaci (aloperidolo, buspirone, sali di litio), sono stati sospettati come possibili agenti eziologici della DS: in realtà, questi farmaci sono talvolta responsabili di manifestazioni simil-DS.

La DS non è più frequente in alcolisti, diabetici, obesi, con pancreatite.

Il deficit nutrizionale di acidi grassi essenziali, vitamine B2, B3, B6 e zinco non causa la DS. Sospettato è invece il deficit di biotina: l'acetil-CoA carbossilasi è biotina-dipendente e interviene nella regolazione del metabolismo del colesterolo e degli acidi grassi. Tuttavia, uno studio in doppio cieco, cross-over, versus placebo, non ha dimostrato vantaggi statisticamente significativi della biotina orale nella dermatite seborroica dell'infanzia.

Bibliografia

- Akaza N, Akamatsu H, Sasaki Y, et al (2010) Cutaneous *Malassezia* microbiota of healthy subjects differ by sex, body part and season. *J Dermatol* 37: 786-92.
- Bergbrant IM, Johansson S, Robbins D, et al (1991) An immunological study in patients with seborrhoeic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 16: 331-8.
- Berger RS, Stoner MF, Hobbs ER, et al (1988) Cutaneous manifestations of early human immunodeficiency virus exposure. *J Am Acad Dermatol* 19: 298-303.
- Binder RL, Jonelis FJ (1983) Seborrheic dermatitis in neuroleptic-induced parkinsonism. *Arch Dermatol* 119: 473-5.
- Broberg A, Faergemann J (1989) Infantile seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*. *Br J Dermatol* 120: 359-62.
- Burkhart CG, Burkhart CN (2009) Qualitative, not quantitative, alterations of sebum important in seborrhoeic dermatitis. *J EADV*; 23: 441.
- Burton JL, Cartlidge M, Shuster S (1973) Effect of L-dopa on the seborrhoea of Parkinsonism. *Br J Dermatol* 88: 475-9.
- Burton JL, Pye RJ (1983) Seborrhoea is not a feature of seborrhoeic dermatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*; 286: 1169-70.
- De Angelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR (2005) Three etiologic factors of dandruff and seborrheic dermatitis: *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. *J Invest Dermatol* 10: 295-7.
- Groisser D, Bottone EJ, Lebwohl M (1989) Association of *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*) with seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Acad Dermatol* 20: 770-3.
- Harding CR, Moore AE, Rogers JS, et al (2002) Dandruff: a condition characterized by decreased levels of intercellular lipids in scalp stratum corneum and impaired barrier function. *Arch Dermatol Res* 294: 221-30.
- Hay RJ, Graham-Brown RA (1997) Dandruff and seborrhoeic dermatitis: causes and management. *Clin Exp Dermatol* 22: 3-6.
- Henderson CA, Taylor J, Cunliffe WJ (2000) Sebum excretion rates in mothers and neonates. *Br J Dermatol* 142: 110-1.
- Kaplan MH, Sadick N, McNutt NS, et al (1987) Dermatologic findings and manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Acad Dermatol* 16: 485-506.
- Keipert JA (1976) Oral use of biotin in seborrhoeic dermatitis of infancy: a controlled trial. *Med J Aust* 1: 584-5.

- Marino CT, McDonald E, Romano JF (1991) Seborrheic dermatitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 48: 217-8.
- Monfrecola A, La Vela V, Francia C, et al (2008) Eziopatogenesi della dermatite seborroica. In: Veraldi S, Barbareschi M, Bettoli V, Fabbrocini G, Innocenzi D, Micali G, Monfrecola G. *Dermatite seborroica*. Editree, Monza, 25-9.
- Pacheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, Del Río AL (2002) Biotin in metabolism and its relationship to human disease. *Arch Med Res* 33: 439-47.
- Parish LC (1970) L-dopa for seborrheic dermatitis. *N Engl J Med* 283: 879.
- Parry ME, Sharpe GR (1998) Seborrhoeic dermatitis is not caused by an altered immune response to *Malassezia* yeast. *Br J Dermatol* 139: 254-63.
- Passi S, Morrone A, De Luca C, et al (1991) Blood levels of vitamin E, polyunsaturated fatty acids of phospholipids, lipoperoxides and glutathione peroxidase in patients affected with seborrheic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2: 171-8.
- Passi S, Picardo M, Morrone A, et al (1991) Skin surface lipids in HIV sero-positive and HIV sero-negative patients affected with seborrheic dermatitis. *J Dermatol Sci*; 2: 84-91.
- Pechère M, Krischer J, Remondat C, et al (1999) *Malassezia* spp carriage in patients with seborrheic dermatitis. *J Dermatol* 26: 558-61.
- Ro BI, Dawson TL (2005) The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *J Invest Dermatol* 10: 194-7.
- Ruiz-Maldonado R, López-Matínez R, Pérez Chavarría EL, et al (1989) *Pityrosporum ovale* in infantile seborrheic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 6: 16-20.
- Smythe CD, Greenall M, Kealey T (1998) The activity of HMG-CoA reductase and acetyl-CoA carboxylase in human apocrine sweat glands, sebaceous glands, and hair follicles is regulated by phosphorylation and by exogenous cholesterol. *J Invest Dermatol* 111: 139-48.
- Suchy SF, Rizzo WB, Wolf B (1986) Effect of biotin deficiency and supplementation on lipid metabolism in rats: saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 44: 475-80.
- Thomas DS, Ingham E, Bojar RA, et al (2008) In vitro modulation of human keratinocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production by the capsule of *Malassezia* species. *Immunol Med Microbiol* 54: 203-14.
- Watanabe S, Kano R, Sato H, et al (2001) The effects of *Malassezia* yeasts on cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 116: 769-73.
- Wikler JR (1989) Cell mediated deficiency in *Pityrosporum orbiculare* in patients with seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol* 92: 241-5.

4. CLINICA

Nella Puliverti

Dermatologa, Dottore di ricerca, Clinica Dermatologica, Università degli studi di Catania

Federica Dall'Oglio

Dermatologa, Dottore di ricerca, Assegnista, Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Catania

Giuseppe Micali

Direttore Clinica Dermatologica e Scuola di Specializzazione in Dermatologia, Università degli studi di Catania

Aurora Tedeschi

Dermatologa, Dottore di ricerca, Assegnista, Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Catania

La dermatite seborroica (DS) è una patologia infiammatoria cronica clinicamente caratterizzata da manifestazioni eritematose ricoperte da squame giallastre, accompagnate spesso da sintomatologia pruriginosa. Si localizza elettivamente nelle aree cutanee ricche di ghiandole sebacee, pur non essendo una patologia primitiva di tali annessi. Se ne distinguono una forma a insorgenza pediatrica e una dell'età adulta, differenziabili per la diversa espressività clinica ed evoluzione.

4.1 Dermatite seborroica in età pediatrica

4.1.1 Epidemiologia

La dermatite seborroica dell'età pediatrica è abbastanza frequente, con una prevalenza stimata intorno al 10%. Esordisce di solito nei primi tre mesi di vita con picco di incidenza tra la III e la VIII settimana. Maschi e femmine sembrano essere colpiti nella stessa misura e non sembra via sia un'ereditarietà della malattia. L'autorisoluzione spontanea è osservabile generalmente entro il primo anno di vita.

4.1.2 Eziopatogenesi

Le esatte cause responsabili della malattia non sono ancora note e diverse sono le teorie patogenetiche proposte. Un ruolo importante è attribuito all'attività degli ormoni androgeni trasmessi dalla madre al neonato per via transplacentare, che stimolerebbero, nei primi 3 mesi di vita, un aumento della secrezione sebacea. Ancora dibattuti appaiono il ruolo svolto dalla *Malassezia spp*, micete lievitiforme lipofilo, saprofita della cute, che, in condizioni di iperseborrea prolifererebbe esercitando un effetto proinfiammatorio, come pure l'azione esercitata da altri microrganismi, quali ad esempio la *Candida albicans*. Infine, la stagionalità (basse temperature) e le turbe immunitarie (ridotta funzione dei linfociti T) sarebbero altri fattori chiamati in causa.

4.1.3 Manifestazioni cliniche

La DS in età pediatrica si manifesta con chiazze eritematose ricoperte da squame giallastre e untuose, associate a prurito di intensità variabile, localizzate elettivamente al cuoio capelluto e alle pieghe. La localizzazione al cuoio capelluto, comunemente denominata "crosta latte", può presentarsi isolatamente o accompagnarsi a impegno delle pieghe o, addirittura, in rari casi, a generalizzazione del quadro configurando la cosiddetta eritrodermia desquamativa di Leiner. Un quadro clinico di ancora dubbio inquadramento è la napkin psoriasis.

Crosta latte ("cradle cap"): si manifesta, poco dopo la nascita, con lesioni eritematose sormontate da spesse squamo-croste untuose, di colorito giallastro, fortemente adese al cuoio capelluto. Esse si localizzano più frequentemente in sede fronto-parietale ma possono estendersi e confluire formando una calotta che può interessare tutto il cuoio capelluto (Figura 4.1). Altre sedi di coinvolgimento sono il viso, la fronte, la glabella e le sopracciglia (Figura 4.2). La crosta latte tende all'autorisoluzione spontanea generalmente entro il 3° mese di vita. Le condizioni con le quali va posta diagnosi differenziale comprendono: la vernice caseosa persistente, evidenziabile sin dalla nascita, in cui le squame hanno consistenza cremosa e sono facilmente asportabili; la psoriasi del cuoio capelluto, in cui le placche, spesso persistenti, oltre il 3° mese, sono ben demarcate e più infiltrate, con squame che appaiono di

colore bianco-argenteo, e in cui è spesso positiva la familiarità per psoriasi; la dermatite atopica, dove l'interessamento del viso è generalmente più marcato con caratteristico risparmio delle regioni centro-facciali, e coesistenza di lesioni eczematose anche in altre sedi, accompagnate a xerosi; la tinea capitis, in cui le chiazze eritemato-squamose presentano peli tronchi a vario livello dallo sbocco follicolare e dove è utile la verifica micologica.

Crosta latteia con impegno delle pieghe: in questa variante, oltre al cuoio capelluto, sono colpite anche altre sedi quali le pieghe inguinali, ascellari, il collo e il volto, dove è possibile osservare lesioni eritematose lievemente desquamanti (Figura 4.3). La crosta latteia con impegno delle pieghe va differenziata dalla intertrigine da candida, dalla psoriasi, dalla dermatite atopica e dalla istiocitosi a cellule di Langerhans. Nell'intertrigine da Candida si osservano chiazze eritematose, traslucide, di un colorito rosso più intenso rispetto a quello della DS, sormontate da aree macerative al fondo della piega e satellitosi periferiche; nella psoriasi le chiazze sono contraddistinte da margini netti, localizzate anche in altre sedi, con presenza di squame micacee e uniformi su tutte le lesioni; nella dermatite atopica, l'interessamento delle pieghe si osserva solitamente più tardivamente, il coinvolgimento del cuoio capelluto non è preponderante, il prurito è il sintomo cardine e spesso è presente storia familiare di atopia; in alcune forme di istiocitosi a cellule di Langerhans con localizzazione al cuoio capelluto e alle pieghe, il quadro è solitamente polimorfo, con presenza di lesioni vescicolo-pustolose e frequente è l'associazione con lesioni osteolitiche e diabete insipido.

Eritrodermia desquamativa di Leiner: è una variante di DS con impegno sistemico. Se ne distingue una forma a insorgenza acuta e una cronica. Quella acuta rappresenta l'evoluzione di forme gravi di DS ed è caratterizzata da un quadro eritemato-desquamativo generalizzato; la prognosi è in genere buona. La forma cronica è frequentemente associata a immunodeficienza primitiva, in particolare deficit funzionale delle frazioni C3 e C5 del complemento, ed è associata a diarrea grave resistente ai trattamenti, infezioni recidivanti e decadimento delle condizioni generali con arresto della crescita. Entrambe le forme possono esordire nei primi mesi di vita con lesioni eritemato-desquamative al cuoio capelluto con rapida diffusione al volto, al tronco, all'area del pannolino e agli arti fino ad assumere un vero e

proprio aspetto eritrodermico (Figura 4.4). Va differenziata da altre dermatiti a evoluzione eritrodermica, tutte peraltro infrequenti, quali la psoriasi dove la componente desquamativa è di colorito bianco-argenteo, e la Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS), forma infettiva, caratterizzata da eritrodermia esfoliativa, possibile coesistenza di bolle flaccide e positività al segno di Nikolski e da quelle forme di dermatiti iatrogene con aspetti eritrodermici (sindrome di Steven-Johnson, epidermolisi tossica necrotica) quali quelle sostenute dall'uso di anticonvulsivi. Fondamentale in queste ultime due forme la verifica istologica.

Un quadro clinico particolare di difficile inquadramento nosologico è la napkin psoriasis o dermatite seborroica psoriasiforme, definita anche dermatite da pannolino con idi psoriasiformi. Si caratterizza clinicamente per lesioni eritematose, tendenti alla confluenza, situate nell'area del pannolino e nelle pieghe dove si può anche osservare essudazione più o meno marcata. A queste possono associarsi manifestazioni eruttive micro-papulose, con aspetto psoriasiforme (idi psoriasiformi), che si allargano centrifugamente al tronco, agli arti, al volto e al cuoio capelluto. Alcuni autori includono questa forma nel gruppo delle dermatiti seborroiche, altri la interpretano come una dermatite allergica da contatto o da ipersensibilità ritardata verso la Candida. Tuttavia l'ipotesi più accreditata vede la napkin psoriasis come una forma di psoriasi scatenata dall'occlusione del pannolino. Tale teoria è supportata dall'aspetto psoriasiforme delle lesioni idiche e dall'insorgenza in circa il 5% dei bambini affetti che hanno successivamente sviluppato una psoriasi franca negli anni successivi.

4.2 Dermatite seborroica dell'adulto

La Dermatite Seborroica dell'adulto (DSA) è una comune affezione infiammatoria della cute, ad andamento cronico-recidivante, caratterizzata da lesioni eritemato-desquamative che si localizzano abitualmente alle zone seborroiche, al capillizio e meno frequentemente alle grandi pieghe.

4.2.1 Epidemiologia

La malattia colpisce circa il 10% della popolazione adulta, e ha pertanto un significativo impatto socio-economico. Gli uomini sono più colpiti delle donne. Le aree maggiormente interessate sono il viso (87%), il cuoio capelluto (70%) e il torace (27%), gli arti inferiori (2,3%), gli arti superiori (1,5%) e altre sedi (5%). L'incidenza aumenta in soggetti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

4.2.2 Eziopatogenesi

La causa della DSA è a tutt'oggi incerta. Diversi sembrerebbero i fattori che concorrono alla sua genesi. Una aumentata secrezione di sebo in risposta a stimoli ormonali o nervosi sarebbe responsabile della comparsa di eritema e desquamazione. Inoltre miceti del genere *Malassezia* spp. facenti parte della normale flora del capillizio, troverebbero nella cute seborroica le condizioni ottimali per la loro proliferazione. Quest'ultima comporta un'aumentata sintesi e rilascio di lipasi che, degradando i lipidi complessi contenuti nel sebo, incrementa la quota di acidi grassi ad azione proinfiammatoria. Tra gli altri possibili fattori scatenanti si annoverano alcuni farmaci (litio, aloperidolo, buspirone, clorpromazina, metildopa, cimetidina), lo stress psicofisico, deficit nutrizionali (acrodermatite enteropatica da deficit di zinco), lo stile di vita (etilismo), fattori climatici (freddo, bassa umidità, eccessiva esposizione solare), uso di alcuni indumenti (quelli di lana notoriamente peggiorano le lesioni a livello del tronco), patologie neurologiche e degenerative (malattia di Parkinson, stati di immunodeficienza, in particolare l'infezione da HIV).

4.2.3 Manifestazioni cliniche

Le lesioni tipiche sono rappresentate da chiazze eritemato-desquamative, modicamente pruriginose, a limiti generalmente netti e ricoperte da squame untuose giallastre scarsamente aderenti alla cute. Si distinguono quattro aree elettive di localizzazione: il volto, il cuoio capelluto, il tronco e le pieghe.

La dermatite seborroica del volto si manifesta con chiazze eritematose, ricoperte da squame giallastre, lievemente pruriginose, localizzate soprattutto a sopracciglia, solchi naso-labiali, glabella (Figura 4.5) e condotto uditivo

esterno. Negli uomini frequente è l'interessamento della regione della barba (Figura 4.6). La diagnosi differenziale va posta con la dermatite atopica, in cui sono frequenti lesioni pruriginose anche nelle zone flessorie degli arti; con la dermatite da contatto, dove in fase sub-acuta è presente eritema e desquamazione e nella quale i dati clinici, anamnestici e l'esecuzione di patch test possono orientare la diagnosi; con la psoriasi, ove rara è la localizzazione esclusiva al viso, e diversa è la topografia delle lesioni e le caratteristiche delle squame. Infine, la diagnosi differenziale va posta nei riguardi di malattie autoimmuni con peculiare coinvolgimento del volto quali la dermatomiosite, caratterizzata da poichilodermia nelle zone foto esposte e papule di Gottron al dorso delle mani e il lupus eritematoso sistemico (LES), in cui le lesioni hanno aspetto anulare o a placca, è presente fotosensibilità e l'eritema a farfalla raramente interessa le pieghe naso-labiali. La dermatite seborroica del cuoio capelluto (Pityriasis capitis) si manifesta con un'aumentata desquamazione di aspetto pitiriasiforme su cute più o meno eritematosa. La variante non infiammatoria (Pityriasis simplex capillitii), localizzata esclusivamente al capillizio, mostra squame fini e non aderenti di tipo furfuraceo (Figura 4.7); la variante infiammatoria, clinicamente caratterizzata da eritema, squame giallastre, untuose spesse e aderenti (Figura 4.8), può anche estendersi all'attaccatura dei capelli (corona seborroica) (Figura 4.9) e alla cute del volto e al tronco. Nei casi più gravi le chiazze possono confluire in placche sormontate da squame spesse e fortemente aderenti. La DS del cuoio capelluto va differenziata dalla psoriasi, in cui le squame sono maggiormente adese, secche e spesse e di aspetto micaceo e dove è positivo il segno di Auspiz (Figura 4.10). Di ausilio in queste ultime forme può essere anche l'esame videodermatoscopico (VD), che nella dermatite seborroica evidenzia la presenza di capillari dilatati (Figura 4.11), mentre nella psoriasi mostra un pattern tipico con capillari a gomito diffusi uniformemente su tutto l'ambito della lesione (Figura 4.12).

La dermatite seborroica del tronco localizzata prevalentemente nella regione medio-toracica e interscapolare presenta quattro varianti morfologiche: la petaloide, che si caratterizza con chiazze eritematose, rotonde o ovalari, confluenti in formazioni policicliche, arcuate o circinate, a bordi netti, margini convessi e desquamazione poco evidente (dermatosi figurata mediotoracica

di Brocq) (Figura 4.13); la anulare, con aspetto a bersaglio, risoluzione centrale e orletto periferico eritemato-squamoso; la pitiriasiforme o di Bowling, con insorgenza acuta e numerose chiazze rotonde o ovalari, con minima componente pitiriasiforme maggiormente evidente al centro delle lesioni. Infine, quella follicolare, tipica del sesso maschile, si presenta con papule e pustole follicolari localizzate alla parte alta del dorso. La DS localizzata al tronco va distinta, nella sua variante petaloide dalla psoriasi a localizzazione medio-sternale in cui è particolarmente intensa la componente eritematosa e le squame hanno un aspetto meno untuoso oltre alla possibile presenza di altre lesioni in sedi tipiche (vedi anche sebopsoriasi), nella sua forma anulare dalla tinea corporis, in cui l'esame micologico è dirimente, nella configurazione pitiriasiforme dalla pitiriasi rosea di Gibert, dove solitamente è riconoscibile la presenza di una chiazza madre e nella sua presentazione follicolare dalla follicolite da *Pityrosporum* in cui prevale una componente pustolosa e dove l'esame microscopico è di fondamentale importanza.

La dermatite seborroica delle pieghe nell'adulto è poco frequente e coinvolge soprattutto le grandi pieghe (inguinali, ascellari, sottomammarie) con manifestazioni che possono mimare una candidosi essendo caratterizzata da stato eritemato-macerativo, con possibile ragadizzazione e sovrainfezione. Tali forme possono manifestarsi anche a livello del glande e del foglietto interno del prepuzio con chiazze eritematose lievemente desquamanti e pruriginose. Utile in questi casi è l'esame micologico per escludere forme sostenute da miceti o da lieviti.

Un discorso a parte merita la sebopsoriasi, forma che comprende aspetti clinici di dermatite seborroica e psoriasi. Essa si manifesta come una dermatite eritemato-desquamativa psoriasiforme del cuoio capelluto, dei solchi naso-genieni, della fronte e del dorso (Figura 4.14). Le chiazze hanno un aspetto untuoso che solitamente manca nella psoriasi tipica. La malattia viene interpretata come la coesistenza di un habitus seborroico e di una predisposizione genetica alla psoriasi. È assai verosimile che, in questa particolare forma clinica, la dermatite seborroica possa agire come "fattore koebnerizzante" nello scatenare le manifestazioni psoriasiche. La diagnosi differenziale tra le due forme spesso può essere non agevole ed è pertanto utile verificare la coesistenza di lesioni in altre sedi e la familiarità per psoriasi.

Infine, va considerato come tutte le forme di DSA presenti in soggetti immunodepressi o con disordini neurologici possono essere più gravi con possibili eruzioni papulo-pustolose tendenti all'impetiginizzazione, e con interessamento di sedi atipiche. Anche in questi casi la diagnosi può essere difficile e l'esame istologico dirimente.



Figura 4.1 Crosta lattea: chiazze eritemato-squamose, di colorito giallastro su cute eritematosa



Figura 4.2 Crosta lattea: estensione delle lesioni alle zone seborroiche del viso



Figura 4.3 Crosta lattea con impegno delle pieghe: tipica localizzazione alle pieghe inguinali



Figura 4.4 Eritrodermia desquamativa di Leiner: quadro eritrodermico diffuso



Figura 4.5 Dermatite seborroica del volto: tipica localizzazione alla regione sopraccigliare e alle pieghe naso-geniene



Figura 4.6 Dermatite seborroica del volto: tipica localizzazione nell'uomo nella regione della barba



Figura 4.7 Dermatite seborroica del cuoio capelluto (Pitiriasi simplex capillitii): presenza di desquamazione furfuracea

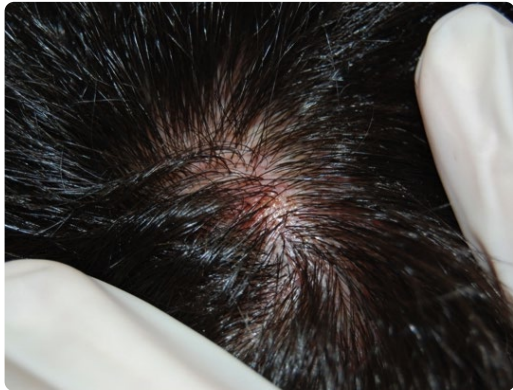


Figura 4.8 Dermatite seborroica del cuoio capelluto: chiazze eritematose con squame untuose e giallastre



Figura 4.9 Dermatite seborroica del cuoio capelluto: localizzazione alla linea di attaccatura dei capelli



Figura 4.10 Segno di Auspitz: tipico stillicidio ematico indotto dalla manovra di grattamento della superficie di una chiazza psorica e dovuto alla decapitazione dei capillari dilatati e congesti localizzati nel derma papillare



Figura 4.11 Immagine videodermatoscopica a 200X di dermatite seborroica al cuoio capelluto, caratterizzata dalla presenza di sole teleangectasie

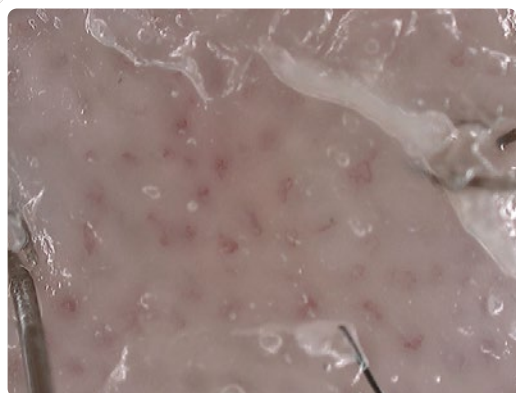


Figura 4.12 Immagine videodermatoscopica a 200X di psoriasi al cuoio capelluto, caratterizzata dalla presenza di un tipico pattern rappresentato da capillari dilatati e tortuosi (a gomitolo) diffusi uniformemente su tutto l'ambito della lesione



Figura 4.13 Dermatosi seborroica del tronco con aspetti petaloidi (dermatite medio-toracica di Brocq)



Figura 4.14 Sebopsoriasi: chiazza eritemato-desquamativa a localizzazione medio-toracica

Bibliografia

- Blanes M, Belinchón I, Merino E, et al (2010) Current prevalence and characteristics of dermatoses associated with human immunodeficiency virus infection. *Actas Dermosifiliogr* Oct; 101(8): 702-9.
- Bonifazi E. Dermatite seborroica infantile. In: Gelmetti C. *Dermatologia pediatrica: controversie e concetti attuali*. 1st Edition, NewYork, DM Medical Publishing, 1994.
- Elish D, Silverberg NB (2006) Infantile Seborrheic Dermatitis. *Cutis* May; 77(5): 297-300.
- Gelmetti C, Grimalt R: Infantile seborrheic dermatitis. In: Harper J, Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC (Eds). *Textbook of Pediatric Dermatology*. 3rd Edition, Oxford, Wiley-Blackwell Scientific, 2011.
- Gupta AK, Bluhm R (2004) Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* Jan; 18(1): 13-26.
- Ilchyshyn A, Meldelsohn SS, Macfarlane A, et al(1987) *Candida albicans* and infantile seborrheic dermatitis. *Br J Clin Pract* Jan; 41(1): 557-9.
- Janniger CK (1993) Infantile seborrheic dermatitis: an approach to cradle cap. *Cutis* Apr; 51(4): 233-5.
- Kim GK (2009) Seborrheic dermatitis and *Malassezia* species: how Are They Related? *J Clin Aesthet Dermatol* Nov; 2(11): 14-7.
- Lorette G (2004) La dermatite séborrhéique de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol*; 131(1): 123-5.
- Micali G, Lacarrubba F, Musumeci ML, et al (2010) Cutaneous vascular patterns in psoriasis. *Int J Dermatol* Mar; 49(3): 249-56.
- Sampaio AL, Mameri AC, Vargas TJ, et al (2011) Seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol* Nov; 86(6): 1061-71.
- Wananukul S, Chindamporn A, Yumyourn P, et al (2005) *Malassezia furfur* in infantile seborrheic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. Jun-Sep; 23(2-3): 101-5.

5. IL RUOLO DEL LABORATORIO NELLA DERMATITE SEBORROICA

Mauro Barbareschi

Ricercatore confermato, Unità operativa di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Susanna Benardon

Medico interno, Unità operativa di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

La dermatite seborroica (DS) normalmente non pone problemi di diagnosi e non richiede particolari accertamenti. Tuttavia il laboratorio applicato al suo studio è divenuto nel tempo sempre più importante e si dimostra utile per chiarirne gli aspetti eziopatogenetici, epidemiologici e per la valutazione degli effetti delle specifiche terapie.

5.1 Esami ematochimici

Storicamente, la dermatite seborroica ha rappresentato un marker dermatologico dell'avvenuta infezione da virus della immunodeficienza acquisita. Oggigiorno la DS come marker ha perso parte della sua importanza grazie al miglioramento delle terapie che hanno rivoluzionato il trattamento della infezione da HIV. Sottoporre ad accertamento sierologico per infezione da HIV un paziente affetto da estesa e intensa DS non è uno scrupolo sorpassato (si pensi che una percentuale di soggetti variabile dal 30% all'83% ne risulta affetto).

5.2 Esame istologico

L'esame istologico seguito dalla normale colorazione con ematossilina/cosina serve in quelle situazioni cliniche in cui si voglia differenziare la

dermatite seborroica dalla psoriasi. Si osserva nel caso della DS aumentato turn-over cellulare con iperplasia epidermica, paracheratosi perifollicolare, infiltrato infiammatorio a livello del derma papillare di tipo linfocitario (NK) con esocitosi e spongiosi di grado variabile a livello degli infundiboli follicolari (in cui si osservano gruppi di spore). L'immunoistochimica conferma la presenza di una infiammazione a livello dell'acroinfundibolo follicolare per la presenza di depositi di IgG, linfociti CD4+ e CD45RO+.

Nella psoriasi, che costituisce certamente la principale diagnosi differenziale, si repertano più abbondantemente neutrofili.

Nei casi HIV correlati il confine tra DS e psoriasi tende a farsi meno netto e c'è compenetrazione. La DS può entrare in diagnosi differenziale con una istiocitosi a cellule di Langerhans, con un eritematode o con un pemfigo seborroico.

5.3 Microscopia ottica

L'esame microscopico diretto può essere molto utile quando si vogliono utilizzare terapie a base di antimicotici topici e/o sistemici. Il materiale corneo raccolto in pochi minuti può essere, dopo breve chiarificazione con KOH, osservato al comune microscopio ottico. Il reperto di abbondanti quantità di spore può orientare la terapia e di conseguenza il monitoraggio della stessa nei casi resistenti e nei casi recidivanti.

Ulteriori tecniche di microscopia ottica per l'identificazione delle spore di *Malassezia* sfruttano colorazioni speciali. Ad esempio il calcofluor white; rispetto anche al lattofenolo-blu offre vantaggi in termini di rapidità. Dopo aver sottoposto il preparato al metodo di colorazione segue osservazione al microscopio ottico a fluorescenza. Le immagini che si ottengono permettono altresì di osservare in dettaglio la gemmazione delle spore. Ciò ne favorisce il riconoscimento per la classificazione.

5.4 Microscopia elettronica a scansione

È possibile condurre una analisi al Microscopio Elettronico a Scansione (SEM) per l'analisi dello sbocco follicolare (normalmente colonizzato dalle spore della *Malassezia*).

Il SEM consente elevati ingrandimenti della superficie dello strato corneo permettendo fini valutazioni del dettaglio dei corneociti, dei loro rapporti di contiguità, della presenza delle spore a livello degli sbocchi follicolari prima durante e dopo il trattamento.

5.5 Sebutape

Con la tecnica del Sebutape è possibile raccogliere i lipidi dello strato corneo nella DS (la caratteristica struttura tri-laminare tra i corneociti viene persa) e studiare i mediatori della infiammazione nella DS attraverso l'analisi di alcune citochine mediante ELISA test (IL/1 α , IL/1 β , IL/2, IL/4, IL/6, IL/10, IL/12, IFN- γ , TNF α , malassazioni). Gli acidi grassi liberi generati dalle lipasi della Malassezia danno luogo a perossidi lipidici che fungono da attivatori primari dell'infiammazione. Un altro parametro di laboratorio utile alla gestione della DS è il dosaggio dei livelli di β -defensine che vengono aumentati dalla presenza delle spore di Malassezia.

Il Sebutape consiste in una pellicola rettangolare adesiva standardizzata per la raccolta di materiale dalla superficie cutanea. A seguito della rimozione del Sebutape (dopo un tempo standard di applicazione), è possibile estrarre e misurare le variazioni del pool di citochine pro-infiammatorie per la valutazione dell'azione di topici e/o sistemici.

Tra i metodi non invasivi per l'esame della desquamazione cutanea nella DS risulta utile la Squamometria. Consiste in un metodo per evidenziare le caratteristiche dello strato corneo il cui prelievo viene effettuato mediante l'ausilio di dischetti di materiale plastico adesivo. Le squame così prelevate possono essere osservate al microscopio ottico o al microscopio elettronico a scansione oppure esaminate con tecniche basate sull'analisi dell'immagine. Questo metodo risulta molto utile per la valutazione dei risultati ottenuti dopo l'applicazione degli attivi.

5.6 VCSO

Una ulteriore analisi non invasiva applicabile allo studio della DS consiste nella videocapillaroscopia a sonda ottica (VCSO). Le immagini vengono

visualizzate su un monitor collegato al videomicroscopio.

Tale metodo può rivelarsi utile per lo studio della DS nei casi in cui è localizzata unicamente al capillizio. In questo caso vi può essere una difficoltà diagnostica per distinguerla dalla psoriasi. In quest'ultima le anse capillari assumono una disposizione a "cespuglio" (bushy pattern).

Nella DS le anse capillari appaiono invece lievemente tortuose con isolati capillari dilatati ma una sostanziale conservazione della microangioarchitettura locale.

5.7 TEWL

Nella DS è stata dimostrata una alterazione della funzione barriera. La conseguenza di ciò è un aumento del flusso di vapore attraverso lo strato corneo. Con un evaporimetro è possibile misurare tale flusso cioè la perdita d'acqua trans cutanea (TEWL). Il miglioramento della DS dopo le terapie si associa a una diminuzione della TEWL. Le alterazioni della funzione barriera facilitano la penetrazione di agenti ad azione pro-infiammatoria generati dalla *Malassezia*. Di contro i tentativi di restaurare la funzione della barriera cutanea avranno come conseguenza un miglioramento della DS.

5.8 Identificazione spore di *Malassezia*

L'identificazione su base molecolare delle spore appartenenti al genere *Malassezia* fornisce utili indicazioni di tipo epidemiologico e permette di collegare quadri clinici come la DS, ma non solo, (es. forfora, follicoliti, onissi, blefariti) alla specie prevalente. L'estrazione del DNA mediante PCR permette l'identificazione delle specie di spore note per appartenere al genere *Malassezia* (*M. furfur*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*, *M. pachydermis*, *M. slooffiae*, *M. obtusa*). La rapidità e la specificità del metodo permettono un consistente risparmio di tempo rispetto l'identificazione microscopica e biochimica.

Spore di *M. globosa* in particolare e di *M. restricta* e *M. sympodialis* sono prevalenti nei pazienti affetti da forfora e da DS.

I biomarker(s) che possono essere valutati attraverso metodi non invasivi vanno fatti entrare sempre più nell'armamentarium diagnostico terapeutico per la gestione della DS.

Bibliografia

- Affes M, Salah SB, Makni F, et al (2009) Molecular identification of *Malassezia* species isolated from dermatitis affections. *Mycoses*. May;52(3): 251-6.
- Dawson TL Jr (2007) *Malassezia globosa* and *restricta*: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. *J Investig Dermatol Symp Proc*. Dec, 12(2): 15-9.
- Gaitanis S, Velegraki A, Frangoulis E, et al (2002) Identification of *Malassezia* species from patient skin scales by PCR-RFLP. *Clin Microbiol Infect*. Mar, 8(3): 162-73.
- Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, et al (2003) Seborrheic dermatitis. *Dermatol Clin*. Jul;21(3): 401-12.
- Gupta AK, Ryder JE, Nicol K, et al (2003) Superficial fungal infections: an update on pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis, tinea capitis, and onychomycosis. *Clin Dermatol*. Sep-Oct;21(5): 417-25.
- Harding CR, Moore AE, Rogers JS et al (2002) Dandruff: a condition characterized by decreased levels of intercellular lipids in scalp stratum corneum and impaired barrier function. *Arch Dermatol Res*. Jul;294(5): 221-30.
- Hill MK, Goodfield MJ, Rodgers FG, et al (1990) Skin surface electron microscopy in *Pityrosporum folliculitis*. The role of follicular occlusion in disease and the response to oral ketoconazole. *Arch Dermatol*. Aug;126(8): 1071-4.
- Perkins MA, Cardin CW, Osterhues MA, et al (2002) A non-invasive tape absorption method for recovery of inflammatory mediators to differentiate normal from compromised scalp conditions. *Skin Res Technol*. Aug;8(3): 187-93.
- Piérard-Franchimont C, Willemaers V, Fraiture AL, et al (1999) Squamometry in seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol*. Sep; 38(9): 712-5.
- Ramos L, Mellado S, Ramadan S et al (2006) The use of calcofluor white for studying *Malassezia* species by direct microscopy. *Rev Argent Microbiol*. Jan-Mar; 38(1): 4-8.
- Rigopoulos D, Paparizos V, Katsambas A (2004) Cutaneous markers of HIV infection. *Clin Dermatol*. Nov-Dec;22(6): 487-98.
- Rosina P, Zamperetti MR, Giovannini A et al (2007) Videocapillaroscopy in the differential diagnosis between psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp. *Dermatology*. 2007;214(1): 21-4.
- Ross EK, Vincenzi C, Tosti A (2006) Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol*. Nov;55(5): 799-806.

- Schwartz RA, Janusz CA, Janniger CK (2006) Seborrheic dermatitis: an overview. Am Fam Physician. Jul 1;74(1): 125-30.
- Schwartz R, Messenger A.G. ,Tosti A, et al (2012) A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis – Towards a more precise definition of scalp health Acta Derm Venereol 92.

6. DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA DERMATITE SEBORROICA

Gabriella Fabbrocini

Professoressa Associata, Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica, Università degli studi di Napoli Federico II

Sara Cacciapuoti

Specializzanda in Dermatologia, Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica Università degli studi di Napoli Federico II

Rosanna Izzo

Tesista in Dermatologia, Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica, Università degli studi di Napoli Federico II



La dermatite seborroica (DS), per le particolari caratteristiche morfologiche papulosquamose di cui si caratterizza, si pone in diagnosi differenziale (d.d.) con numerose malattie dermatologiche (Tabella 6.1).

Una corretta diagnosi differenziale si basa sulla capacità di cogliere piccole sfumature utili per un'attenta disamina delle ipotesi diagnostiche. Sebbene, infatti, la dermatite seborroica

risulti una dermatosi infiammatoria cronica abbastanza frequente e di facile diagnosi, l'aspetto macroscopico delle lesioni seborroiche può talvolta trarre in inganno anche il dermatologo più esperto.

Spesso il paziente viene frettolosamente etichettato come “seborroico” in base alla localizzazione tipica, all’aspetto macroscopico delle lesioni e alla notevole diffusione di questa patologia; pur tuttavia, numerosissime sono le patologie dermatologiche, più o meno gravi, che possono simulare una dermatite seborroica.

Principali manifestazioni dermatologiche che vanno poste in diagnosi differenziale con la dermatite seborroica

6.1 Dermatite atopica dell’adulto	6.10 Psoriasi
6.2 Dermatite allergica da contatto	6.11 Pemfigo eritematoso
6.3 Dermatite irritativa da contatto	6.12 Lupus eritematoso discoide
6.4 Dermatite nummulare	6.13 Dermatomiosite
6.5 Dermatite periorale	6.14 Paget extramammario
6.6 Pitiriasi rosea	6.15 Malattia di Darier
6.7 Eritrasma	6.16 Micosi fungoide
6.8 Candidosi cutanea	6.17 Manifestazioni dermatologiche in corso di malattie gastrointestinali
6.9 Rosacea	6.18 Eruzioni cutanee da Erlotinib

Principali manifestazioni dermatologiche che vanno poste in diagnosi differenziale con la Dermatite seborroica

Dermatite atopica dell'adulto



Dermatite allergica da contatto



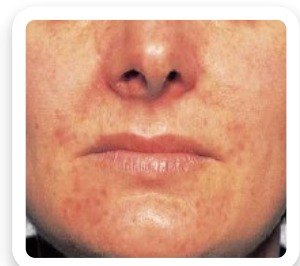
Dermatite irritativa da contatto



Dermatite nummulare



Dermatite periorale



Pitiriasi rosea



Eritrasma



Candidosi cutanea



Rosacea



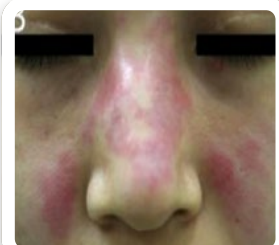
Psoriasi



Pemfigo eritematoso



Lupus Eritematoso Discoide



Dermatomiosite



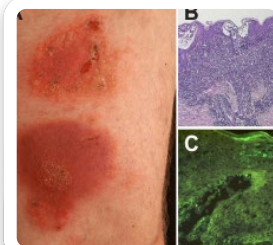
Paget extramammario



Malattia di Darier



Micosi fungoide



Lichen planus



Eruzione cutanea da Erlotinib



Tabella 6.1 Principali manifestazioni dermatologiche che vanno poste in diagnosi differenziale con la dermatite seborroica

6.1 Dermatite atopica dell'adulto

La dermatite atopica dell'adulto si caratterizza per la presenza di intenso prurito e conseguenti lesioni da grattamento sul cuoio capelluto, associate a eczema atopico del terzo superiore del corpo. La d.d. è fondamentalmente clinica e si basa prevalentemente, da un punto di vista anamnestico, su di una sensibilità atopica a livello delle vie aeree e sul carattere intensamente pruriginoso delle lesioni, e infine sulla presenza di chiazze eritematodesquamative soprattutto agli arti (Figura 6.1).



Figura 6.1 Dermatite atopica dell'adulto

Da Lebwohl M et al MedGenMed. 2006 ; 8(4): 8

6.2 Dermatite allergica da contatto

La dermatite allergica da contatto è una patologia infiammatoria della cute indotta da sostanze di diversa natura, che clinicamente si manifesta con eritema, edema e vescicolazione. La diagnosi differenziale si basa, oltre che sul tipico aspetto delle lesioni, sull'esecuzione dei patch test; generalmente la localizzazione, l'aspetto macroscopico delle lesioni e l'anamnesi positiva per esposizione a determinati allergeni, soprattutto nelle sedi interessate dalle manifestazioni tipiche, sono sufficienti a differenziare la dermatite allergica da contatto dalla dermatite seborroica. Talvolta, una dermatite allergica da contatto causata dalla montatura degli occhiali può mimare una dermatite seborroica retroauricolare; in altri casi una dermatite allergica da contatto da gocce otologiche provoca eritema e desquamazione dell'orecchio esterno, che possono portare a un'erronea diagnosi di DS o ancora

la dermatite allergica da contatto a tinture, shampoo e lozioni per capelli può indurre a un errata diagnosi; in tal caso l'esecuzione di patch test con apteni specifici può essere dirimente (Figura 6.2 a,b).



Figura 6.2 Dermatite allergica da contatto (a), patch test (b)

Da Carrie B et al CMAJ 2009 December 8; 181(12): 925-6

6.3 Dermatite irritativa da contatto

La dermatite irritativa da contatto ha morfologia clinica varia, ma deve essere sospettata quando le lesioni sono strettamente localizzate nella sede del contatto, non mostrano tendenza alla diffusione, hanno morfologia clinica monomorfa e non sono pruriginose; essa è la conseguenza di una risposta aspecifica della cute al danno provocato dal contatto diretto con sostanze chimiche lesive. Tra le caratteristiche della dermatite irritativa da contatto che la differenziano dalla DS annoveriamo: la frequente localizzazione anche al dorso delle mani e alla superficie estensoria degli avambracci; la localizzazione diffusa delle lesioni che non appaiono nettamente demarcate; la presenza abituale del prurito; la presenza frequente di bolle e alterazioni croniche come lichenificazione e fissurazioni, nonché il carattere prevalentemente acuto delle manifestazioni (Figura 6.3).



Figura 6.3 Dermatite irritativa da contatto

Da Roxburgh's Commun Skin Diseases 17th Edition R. Marks

6.4 Dermatite nummulare

La dermatite nummulare è una forma di eczema caratterizzata dalla presenza di chiazze eritemato-desquamanti dalla caratteristica forma ovalare simile a una moneta, da qui la sua denominazione. A differenza di quanto accade nella DS, tali placche eritematose si localizzano preferenzialmente sulle braccia e sulle gambe, mentre risparmiano il volto e il cuoio capelluto. La diagnosi differenziale è più facile nella fase iniziale della patologia, dato che nella dermatite nummulare le lesioni sono inizialmente tempestate di piccole vescicole contenenti un essudato sieroso. Il prurito è un sintomo costante e molto evidente nella dermatite nummulare, mentre è trascurabile nella DS (Figura 6.4).



Figura 6.4 Dermatite Nummulare

<http://drugline.org/ail/pathography/2534/>

6.5 Dermatite periorale

La dermatite periorale si caratterizza per la tipica presenza di papule, papulovesicole di intensa colorazione rossastra, su base eritematosa con un possibile aspetto confluyente, che hanno una prevalente localizzazione periorale. La diagnosi differenziale con la dermatite seborroica è influenzata soprattutto dalla localizzazione e dalla mancanza di squame untuose e facilmente asportabili (Figura 6.5).



Figura 6.5 Dermatite periorale

Da Roxburgh's Commun Skin Diseases 17th Edition R. Markes

6.6 Pitiriasi rosea

La pitiriasi rosea di Gilbert è una dermatosi infiammatoria della cute, relativamente frequente, con lesioni di tipo papulo-squamoso sostenuto da herpes virus 6-7. Clinicamente si differenzia dalla DS in quanto esordisce con una macula rosa isolata (herald patch) localizzata al collo o al tronco con una fine desquamazione periferica (Figura 6.6 a) Le lesioni secondarie compaiono a distanza di 1-2 settimane dalla prima e consistono in macule più piccole color salmone.

Oltre alla caratteristica evoluzione peculiare della pitiriasi rosea, la diagnosi differenziale con la DS è basata anche sulla caratteristica distribuzione

delle lesioni, le quali sono orientate parallelamente alle linee di clivaggio del corpo conferendo un caratteristico aspetto ad albero di Natale (Figura 6.6 b), mentre nella DS localizzata al tronco le lesioni sono a sede pre- o inter- scapolare; anche la rapida evoluzione della patologia facilitano d.d.



Figura 6.6 a,b Pityriasi Rosea

Da Lim SH et al Ann Dermatol 2009 August; 21(3)230-6

6.7 Eritrasma

L'eritrasma è una infezione superficiale cronica dovuta principalmente al *Corynebacterium minutissimum*, che interessa principalmente le pieghe di uomini adulti o anziani. Le manifestazioni cutanee sono rappresentate da grandi chiazze piane a contorni netti, di colorito brunoastro, lievemente desquamanti, non pruriginose e senza risoluzione centrale. La diagnosi differenziale con la dermatite seborroica si basa principalmente sulla sfumatura giallastra delle lesioni, sulla loro untuosità e sulla facile distaccabilità delle squame seborroiche oltre che sull'esame alla lampada di Wood (Figura 6.7).



Figura 6.7 Eritrasma

http://dermatlas.med.jhmi.edu/image/Erythrasma_5_030930

6.8 Candidosi cutanea

Il quadro clinico della candidosi cutanea è complesso: macerazione e ragade centrale della lesione, eritema e desquamazione periferica in aggiunta a pustole sparse ancora più periferiche. Solitamente le zone affette sono le grandi e piccole pieghe con predilezione per le pieghe interglutee e i genitali esterni, zone più raramente interessate dalla dermatite seborroica. La diagnosi differenziale con la dermatite seborroica è facilitata dal carattere squamoso della lesione e dall'assenza di vescicolo-pustole flaccide satelliti dovute all'infezione micotica e in rari casi è necessario praticare un esame microscopico diretto per una corretta diagnosi (Figura 6.8).



Figura 6.8 Candidosi cutanea

http://dermatlas.med.jhmi.edu/image/Candidiasis_1_030323

6.9 Rosacea

La rosacea è una patologia relativamente comune in adulti di età compresa tra i 30 e i 60 anni, caratterizzata da flushing del volto, teleangectasie, eritema, eruzioni infiammatorie papulo-pustolose simili a quelle dell'acne. Le lesioni caratteristiche della rosacea, in particolare teleangectasie, papule e pustole, sono di aiuto nella diagnosi differenziale con la DS L'ipertrofia delle ghiandole sebacee del naso, tipica della rosacea, e l'assenza delle manifestazioni al cuoio capelluto, tipiche invece della DS facilitano la diagnosi (Figura 6.9 a,b).



Figura 6.9 a,b Rosacea

Da Roxburgh's Commun Skin Diseases 17th Edition R. Markes

6.10 Psoriasi

La psoriasi è un processo infiammatorio, caratterizzato da chiazze eritemato-squamose a limiti netti, a decorso cronico; si differenzia dalla DS per la presenza di squame secche aderenti e abbondanti e per la presenza di lesioni caratteristiche in altri distretti corporei. Bisognerebbe, quindi, ricercare

i segni della psoriasi nei distretti cutanei tipici (gomiti, ginocchia) e ricercare un'eventuale familiarità. Comunque esistono forme cliniche intermedie tra le due patologie di difficile diagnosi differenziale. Esistono, poi, forme di psoriasi localizzate esclusivamente al cuoio capelluto in cui si ipotizza un ruolo patogenetico della flora pitiriosporica. La diagnosi differenziale in questi casi è ex adiuvantibus (Figura 6.10).

L'utilizzo della dermoscopia è stato recentemente proposto nella d.d. tra le due patologie: i differenti pattern vascolari possono costituire un utile supporto per la diagnosi differenziale tra psoriasi e dermatite seborroica del cuoio capelluto.



Figura 6.10 Psoriasi

Da Staples J Can Fam Physician 2012 April; 58 (4): 404-8

6.11 Pemfigo eritematoso

Il pemfigo eritematoso di Senear-Usher è detto anche pemfigo seborroico in quanto le manifestazioni cutanee si localizzano nelle sedi della dermatite seborroica. Le lesioni sono rappresentate da piccole bolle flaccide e ripiene di liquido limpido che possono mimare un disordine papulosquamoso.

Depone per la diagnosi di pemfigo l'osservazione di una superficie essudante, dopo il sollevamento della squama paracheratosica, la presenza di lesioni ulcerate al cavo orale. L'esame bioptico della lesione è dirimente ai fini della diagnosi (Figura 6.11).



Figura 6.11 Pemfigo Eritematoso

http://dermatlas.med.jhmi.edu/image/pemphigus_foliaceus_1_030908

6.12 Lupus eritematoso discoide

Il lupus eritematoso discoide o LED è la varietà più comune di lupus; le lesioni del LED coinvolgono spesso sedi tipiche della DS (naso, palpebre, orecchie, capillizio). Nella fase iniziale le lesioni appaiono come papule e placche eritematose spesso bilaterali, presentando caratteristiche simili alle lesioni tipiche della DS. Successivamente le placche si ingrandiscono perifericamente diventando più appiattite o discoidi, si ricoprono centralmente con una squama che è di solito dolorosa se rimossa e sono presenti all'osservazione con lente di ingrandimento, dopo l'asportazione di un pezzo di squama, delle spine ipercheratosiche (segno della scarpa chiodata). Nella successiva evoluzione le lesioni assumono ulteriori caratteristiche che le differenziano da quelle della DS: la periferia si solleva mentre il centro diventa pallido e atrofico e si associano alterazioni della pigmentazione cutanea. Per questi motivi la diagnosi differenziale tra LED e DS è più agevole nelle fasi avanzate delle lesioni, mentre può essere più difficoltosa nelle fasi iniziali tanto da imporre un esame istologico (Figura 6.12).



Figura 6.12 Lupus eritematoso discoide

Da Han YV et al Ann Dermatol 2010 August; 22(3):307-11

6.13 Dermatomiosite

Le manifestazioni cutanee della dermatomiosite sono inizialmente caratterizzate da ampie chiazze eritemato-edematose di colore violaceo molto caratteristiche, da rash eliotropio e dalle papule di Gottron. Non di raro riscontro possono coesistere un eritema facciale e un coinvolgimento del cuoio capelluto. Questo ultimo caso si manifesta con una dermatite psoriasiforme eritematosa. La diagnosi differenziale con la dermatite seborroica è occasionalmente difficile ma può essere facilitata dagli esami di laboratorio specifici e dalle manifestazioni sistemiche tipiche della dermatomiosite, quali febbre, dimagrimento e talora coinvolgimento polmonare e cardiaco (Figura 6.13).



Figura 6.13 Dermatomiosite

Da Kim SW et al *Ann Dermatol* 2009 November; 21(4): 435-9

6.14 Paget extramammario

Le sedi delle ghiandole apocrine come i genitali, il perineo, il cavo ascellare e il condotto auricolare esterno sono le principali sedi dove si localizza Il morbo di Paget extramammario. Il sintomo principale è un intenso prurito, costante in questo tipo di patologia. Può essere successivamente osservato un leggero eritema che può evolvere in una placca a margini netti con eritema distinto. La diagnosi differenziale con la dermatite seborroica può essere facilitata dalla localizzazione delle lesioni, dall'uniformità della placca e dalla presenza costante di intenso prurito (Figura 6.14 a,b).



Figura 6.14 Paget Extramammary

http://dermatlas.med.jhmi.edu/image/extramammary_pagets_1_040722

6.15 Malattia di Darier

La malattia di Darier è una rara patologia autosomica dominante caratterizzata da papule cheratosiche di colorito dal roseo al marrone-rosso nelle aree seborroiche, e da anomalie delle unghie. Le lesioni cutanee possono essere confuse inizialmente con quelle riscontrate nella DS per la simile distribuzione; tuttavia nella malattia di Darier le papule, dopo essersi raggruppate a formare delle placche, possono facilmente infettarsi, divenendo maleodoranti; inoltre un esame attento del palmo delle mani e della pianta dei piedi rivela sovente piccole depressioni o cheratosi punteggiate altamente evocative della malattia di Darier (Figura 6.15).

Si riscontrano inoltre costantemente anomalie delle unghie, e possibili interessamenti delle mucose, quali mucosa orale, esofagea, vaginale e rettale.



Figura 6.15 Malattia di Darier

http://www.medicinenet.com/image-collection/dariers_disease_picture/picture.htm

6.16 Micosi fungoide

La micosi fungoide è un disordine linfoproliferativo delle cellule T che insorge primitivamente a livello cutaneo, e che può evolvere in un linfoma sistemico. Clinicamente, le lesioni della micosi fungoide sono costituite da macule rosso-brunastre, squamose, da placche desquamanti che possono essere confuse con la psoriasi o eventualmente con la DS. La diagnosi differenziale si esegue facilmente per la differente distribuzione delle lesioni, non confinata alle aree seborroiche, dall'istologia che rileva la presenza delle cellule di Sezary e, nel caso di interessamento sistemico della patologia, dalla presenza di cellule T tumorali nel circolo periferico (Figura 6.16).

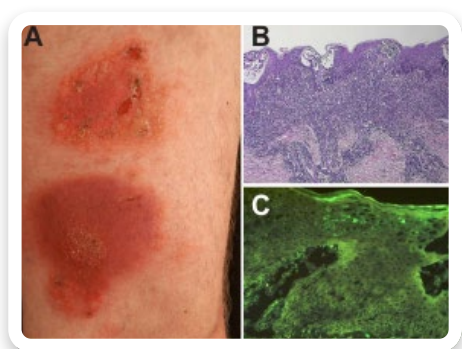


Figura 6.16 Micosi fungoide

Da Kneitz H et al J Med Case Report
2010; 4:78

6.17 Manifestazioni dermatologiche in corso di malattie gastrointestinali

Emocromatosi: si assiste in genere a una iperpigmentazione cutanea con una caratteristica colorazione grigio-metallica o bronzea che può presentarsi nelle tipiche zone della dermatite seborroica. La diagnosi differenziale può essere facilitata dalla mancanza di squame cutanee untuose. Nei casi dubbi possono essere utili gli esami di laboratorio.

Necrosi pancreatica: anche in questo caso la patologia si presenta con zone di iperpigmentazione cutanea, solitamente localizzate agli arti inferiori per poi estendersi al tronco. Raro è l'interessamento del volto e del cuoio capelluto. Successivamente compaiono i tipici noduli sottocutanei.

La diagnosi è rafforzata da elementi di laboratorio.

Lichen planus: patologia cutanea associata a vari disordini epatici. La lesione elementare è caratterizzata da una papula poligonale di piccole dimensioni, capace di confluire con papule vicine a formare placche più estese. Le papule sono di colore violaceo. La diagnosi differenziale con la dermatite seborroica è relativamente semplice: la facile distaccabilità delle lesioni e il loro carattere untuoso influenza l'ipotesi diagnostica (Figura 6.17).



Figura 6.17 Lichen planus

Da Goucha S et al Dermatol Ther (Heidelb) 2011 September; 1(1):20-4

Poliposi adenomatosa familiare (Sindrome di Gardner): è caratterizzata da cisti cutanee che solo raramente possono entrare in diagnosi differenziale con la dermatite seborroica.

Ricordiamo, infine che nel paziente con sospetta dermatite seborroica andrebbero considerati altre possibili patologie meno frequenti:

Tinea amiantacea: caratterizzate da squame argentee al cuoio capelluto con eritema circostante i bulbi piliferi interessati e che talvolta può essere una complicanza della DS stessa.

Blefarite stafilococcica: caratterizzata da piccole croste giallastre tenacemente aderenti al rima palpebrale.

Deficit di vitamina B e/o di zinco: le lesioni cutanee coinvolgono principalmente le giunzioni mucocutanee, come le regioni perianali e periorali, le mani e i piedi, le aree flessorie e le zone sottoposte a strofinamento. Le lesioni possono ulcerarsi o dare eruzioni ipercheratosiche, squamose ed eritematose.

6.18 Eruzione cutanea da Erlotinib

L'EGFR (epidermal growth factor receptor) è una molecola tirosino chinasi espressa sulle membrane cellulari di svariati tessuti. La nuova frontiera della terapia oncologica (target therapy) si basa sull'utilizzo di farmaci che agiscono selettivamente su molecole coinvolte nella crescita e disseminazione tumorale. L'EGFR è uno dei principali bersagli di questi nuovi farmaci: esso è infatti espresso in molti tumori solidi, come i tumori del colon-retto, pancreas, polmone, mammella, tratto genito-urinario, glioblastomi, e distretto cervico-facciale. Tuttavia, l'EGFR è espresso anche a livello cutaneo, sui cheratinociti dello strato basale e sovrabasale dell'epidermide, sulla guaina esterna del follicolo pilifero e sull'epitelio delle ghiandole sebacee e delle ghiandole sudoripare eccrine; da ciò ne deriva alta tossicità a livello cutaneo e degli annessi, sotto forma di fragilità cutanea, rash papulo-pustoloso, xerosi, prurito e infiammazione periungueale.

Recentemente in letteratura è stato riportato un caso di eruzione cutanea simil dermatite seborroica, in seguito all'utilizzo di Erlotinib, inibitore della tirosino-chinasi EGFR, in un paziente trattato per tumore polmonare. Il farmaco biologico, infatti, può determinare importanti reazioni cutanee, come sindrome mano-piede, eruzioni cutanee papulo-pustolose, oltre alla già citata dermatite seborroica (Figura 6.18).



Figura 6.18 Eruzione da Erlotinib

Da Benomar S et al Dermatol Online J
2009 Nov 15; 15(11):2

6.19 L'analisi genetica nella diagnosi differenziale

Recenti studi di biologia molecolare hanno rilevato l'espressione di specifiche molecole di segnale, come la "malassezina", e hanno evidenziato la produzione di alcune particolari fosfolipasi, espresse solo nelle aree cutanee interessate dalla patologia. Probabilmente in futuro l'analisi genetica potrà esserci di maggiore aiuto non solo nella comprensione della patogenesi, ma anche nella diagnosi differenziale della patologia.

Le patologie causate dal genere *Malassezia* possono essere numerose: oltre alla già citata dermatite seborroica, il microrganismo si riscontra infatti in Pitiriasi versicolor, follicolite, dermatite atopica, psoriasi, e meno comunemente in altre patologie come la papillomatosi confluyente e reticolata, l'onicomicosi, e la dermatosi acantolitica transitoria.

Bibliografia

- Ayala F, Lisi P, Monfrecola G (2007) *Malattie Cutanee e Veneree*. Edizioni Piccin/ Nuova Libreria Padova.
- Benomar S, Boutayeb S, Afifi Y, et al (2009) Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like eruption induced by erlotinib. *Dermatol Online J*. Nov 15;15(11): 2.
- Braun Falco O, Heiligemeier GP, Lince-Plewig H (1979) Histological differential diagnosis of psoriasis vulgaris and seborrheic eczema of the scalp [Article in German]. *Hautarz Sep*;30(9): 478-83.
- Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al (2000) *Dermatologie Und Venerologie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- Carrie B et al (2009) Allergic contact dermatitis caused by diclofenac cream CMAJ December 8; 181(12): 925-6.
- Goucha S et al (2011) Erosive lichen planus of the soles: Effective response to prednisone. Dermatol Ther (Heidelb) September; 1(1): 20-4.
- Gupta AK, Batra R, Bluhm R, et al (2004) Skin diseases associated with *Malassezia* species. J Am Acad Dermatol. Nov;51(5):785-98.
- Han YW et al (2010) Four Cases of Facial Discoid Lupus Erythematosus Successfully Treated with Topical Pimecrolimus or Tacrolimus. Ann Dermatol. August; 22(3): 307-11.
- Hay RJ (2011) *Malassezia*, dandruff and seborrheic dermatitis: an overview. Br J Dermatol. Oct;165 Suppl 2: 2-8.
- http://dermatlas.med.jhmi.edu/image/Candidiasis_1_030323
- http://dermatlas.med.jhmi.edu/image/Erythrasma_5_030930
- http://dermatlas.med.jhmi.edu/image/extramammary_pagets_1_040722
- http://dermatlas.med.jhmi.edu/image/pemphigus_foliaceus_1_030908
- <http://drugline.org/ail/pathography/2534/>
- http://www.medicinenet.com/image-collection/dariers_disease_picture/picture.htm
- Kim GW, Jung HJ, Ko HC, et al (2011) Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrheic dermatitis. Br J Dermatol. Mar;164(3): 652-6.
- Kim SW et al (2009) A Case of Erythrodermic Dermatomyositis Associated with Gastric Cancer. Ann Dermatol. November; 21(4): 435-9.
- Kneitz H, Bröcker EB, Becker JC (2010) Mycosis fungoides bullosa: a case report and review of the literature. J Med Case Reports; 4: 78.
- Lebwohl M et al (2006) A Safety Assessment of Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Atopic Dermatitis MedGenMed; 8(4): 8.
- Lim SH et al (2009) Low-dose Ultraviolet A1 Phototherapy for Treating Pityriasis Rosea. Ann Dermatol. August; 21(3): 230-6.
- Roxburgh's Commun Skin Diseases 17th Edition R. Marks
- Schwartz JL, Clinton TS (2011) Darier's disease misdiagnosed as severe seborrheic dermatitis. Mil Med. Dec;176(12): 1457-9.
- Staples J (2012) Can nicotine use alleviate symptoms of psoriasis? Can Fam Physician. April; 58(4): 404-8.
- Wolff K, Allen Johnson R, Suurmond D (2006) Fitzpatrick. Atlante di dermatologia clinica. McGraw-Hill Companies, New-York.

7. TERAPIA TOPICA DELLA DERMATITE SEBORROICA

Anna Elisa Verzi

Specializzanda in Dermatologia, Clinica Dermatologica, Università degli studi di Catania

Piera Catalfo

Specializzanda in Dermatologia, Clinica Dermatologica, Università degli studi di Catania

Giuseppe Micali

Direttore Clinica Dermatologica e Scuola di Specializzazione in Dermatologia, Università degli studi di Catania

Aurora Tedeschi

Dermatologa, Dottore di ricerca, Assegnista, Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Catania

7.1 Introduzione

In considerazione del suo decorso cronico-ricidivante, il trattamento della Dermatite Seborroica (DS), almeno nelle sue espressioni iniziali, deve essere incisivo ma non aggressivo. Da qui l'importanza di un'adeguata terapia farmacologica topica e di un suo impiego mirato in considerazione dell'espressività, come pure della sua estensione e localizzazione.

Altri fattori importanti da considerare sono la risposta alle precedenti terapie, lo stato immunologico del paziente, l'età e la sua compliance.

Il trattamento topico della DS, in considerazione dei meccanismi eziopatogenetici coinvolti si basa essenzialmente sui seguenti obiettivi:

- rimozione dell'eccesso di sebo a livello delle sedi interessate
- riduzione della colonizzazione cutanea da parte della *Malassezia furfur*
- controllo della reazione flogistica cutanea.

L'armamentario terapeutico topico a disposizione per la gestione della DS è piuttosto ampio e, secondo molti esperti, andrebbe distinto in quello per le forme prevalentemente localizzate al capillizio da quelle che interessano il volto e/o tronco.

Secondo uno studio epidemiologico, trasversale e multicentrico, condotto nel 2007 su 2159 pazienti affetti da DS, i farmaci più comunemente utilizzati sono i corticosteroidi (59,9%) e gli antimicotici (35,1%), seguiti dagli inibitori della calcineurina per uso topico (27,2%) e da altri trattamenti farmacologici, come gli antistaminici sistemici (1,16%); spesso indicati sono anche gli emollienti (30,7%) e un'ampia varietà di terapie naturali (0,54%).

7.2 Dermatite seborroica del cuoio capelluto

Il trattamento topico (con farmaci e non) rappresenta l'approccio d'elezione nella DS del cuoio capelluto e comprende sostanze ad azione antimicotica, seboregolatrice, cheratolitica e lenitiva/antinfiammatoria; tali agenti sono disponibili in varie formulazioni: crema, mousse, emulsione, olio, shampoo medicato e maschera. Per quanto riguarda gli shampoo medicati, norma generale suggerisce che il lavaggio venga effettuato 2-3 volte alla settimana e che lo shampoo permanga a contatto con il cuoio capelluto per 5-10 minuti, in modo da permettere al principio attivo di esercitare il suo effetto antimicotico ed eventualmente cheratolitico.

In Tabella 7.1 vengono elencati i principali trattamenti in ordine di efficacia secondo i moderni criteri dell'Evidence Based Medicine (EBM).

1° scelta	Ketoconazolo
	Ciclopiroxolamina
	Zinco piritione
2° scelta	Glicole propilenico
	Miconazolo
	Solfuro di selenio
	Clobetasolo propionato

Tabella 7.1 Terapia farmacologica topica della dermatite seborroica del cuoio capelluto

Ketoconazolo: appartenente alla famiglia degli azoli, è un antimicotico ad attività fungistatica e fungicida, dotato anche di effetto antinfiammatorio. Agisce inibendo la crescita di microrganismi fungini (dermatofiti, lieviti) mediante l'inibizione della lanosterolo C-14-demetilasi con conseguente blocco della sintesi dell'ergosterolo.

Numerosi gli studi di efficacia: uno aperto, randomizzato, a gruppi paralleli, condotto su 66 pazienti ha mostrato maggiore efficacia del ketoconazolo 2% shampoo rispetto alla formulazione all'1% ($p < 0,001$). Una review di sette trials randomizzati, veicolo-controllati, in doppio cieco, effettuati utilizzando ketoconazolo shampoo o crema; tra cui, uno più ampio, condotto su 575 pazienti, ha mostrato risultati clinici eccellenti nell'88% dei soggetti. In un altro studio controllato, randomizzato, in doppio cieco, è stata dimostrata un'efficacia statisticamente significativa del ketoconazolo shampoo in associazione al clobetasolo ($p < 0,05$) rispetto al ketoconazolo in monoterapia. Dati a favore del suo alto profilo di sicurezza sono supportati da studi che dimostrano un assorbimento percutaneo trascurabile e un basso potenziale di irritazione o sensibilizzazione.

Ciclopiroxolamina: appartenente alla famiglia dell'idrossipiridone, è un antimicotico ad ampio spettro d'azione, in grado di inibire la crescita di dermatofiti e lieviti. Il suo specifico meccanismo d'azione prevede un'interferenza sull'uptake e sull'accumulo di prodotti necessari alla sintesi delle membrane cellulari fungine alterandone così la permeabilità. Oltre all'azione antifungina, possiede anche un'attività antinfiammatoria attraverso l'inibizione del rilascio di prostaglandine e leucotrieni; studi in vitro ne dimostrano l'attività anche nei confronti di microrganismi gram-positivi e gram-negativi. In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, effettuato su 949 pazienti, è stata confrontata l'efficacia della ciclopiroxolamina 1% shampoo (1-2 vv./sett.) vs veicolo nella prevenzione e nel trattamento della DS: il tasso di risposta del gruppo trattato con ciclopiroxolamina è stato del 45,4% (1 v./sett.) e del 57,9% (2 vv./sett.), mentre nel gruppo di controllo è stato del 31,6%; recidive della malattia sono state osservate nel 14,7% e nel 22,1% dei pazienti in profilassi con ciclopiroxolamina (rispettivamente 1 v./sett. e 2 vv./sett.) e nel 35,5% nel gruppo di controllo.

Per quanto riguarda trial controllati: uno studio multicentrico, randomizzato, veicolo-controllato, in doppio cieco, condotto su 178 pazienti, ha comparato l'efficacia della ciclopiroxolamina 0,77% gel (2 vv./sett.) vs veicolo; alla fine dello studio la sintomatologia generale era notevolmente migliorata nei pazienti del gruppo trattato rispetto al gruppo controllo ($p < 0,001$).

Un altro studio randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco condotto su 102 pazienti trattati con ciclopiroxolamina 1% shampoo vs veicolo in shampoo (2 vv./sett.), ha mostrato come nel gruppo trattato l'eritema, la desquamazione e il prurito erano significativamente diminuiti nel 93% dei pazienti, rispetto al gruppo trattato con veicolo in cui risultavano ridotti solo nel 41% dei casi.

Infine, uno studio randomizzato, veicolo-controllato, in doppio cieco, condotto su 499 pazienti, in cui sono stati analizzati l'efficacia, il profilo di sicurezza e la tollerabilità della ciclopiroxolamina 1% shampoo (2 vv./sett.) vs controllo, ha mostrato come la risposta e la tollerabilità sia stata rispettivamente del 26% e del 65,2% nel gruppo trattato con ciclopiroxolamina e del 12,9% e del 55,8% nel gruppo di controllo.

La ciclopiroxolamina è efficace anche in associazione allo zinco-piritione, come dimostrato da uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in singolo cieco, in cui i 189 pazienti sono stati assegnati a tre diversi gruppi a ognuno dei quali veniva assegnato rispettivamente ciclopiroxolamina 1,5% associata a zinco-piritione 1% shampoo, ketoconazolo 2% in schiuma e per ultimo veicolo base in shampoo. Tutte le formulazioni sono risultate ben tollerate, a parte un lieve eritema del viso e una sensazione di bruciore insorti solo nei due gruppi trattati con antimicotici, che non hanno comunque comportato interruzione del trattamento. Dopo 7 giorni, l'associazione ciclopiroxolamina 1,5% zinco piritione 1% shampoo si è dimostrata più efficace nel ridurre il prurito rispetto al ketoconazolo 2% in schiuma e al veicolo. Globalmente si è osservata una significativa riduzione della sintomatologia clinica soprattutto nei due gruppi trattati con i farmaci antifungini rispetto al veicolo dopo 28 giorni di terapia.

Zinco piritione: appartenente alla famiglia degli antimicotici non imidazolici, il suo utilizzo è particolarmente indicato nelle forme localizzate al cuoio

capelluto. Uno studio randomizzato, di tipo comparativo, aperto, condotto su 95 pazienti in cui è stata confrontata l'efficacia di tacrolimus, zinco piritione e betametasone valerato, il gruppo trattato con zinco piritione ha evidenziato come i risultati precedentemente ottenuti si siano mantenuti anche dopo la sospensione del trattamento. Lo zinco piritione può essere utilizzato in monoterapia o in associazione al ketoconazolo o alla ciclopiroxolamina.

Glicole propilenico: composto organico alifatico con due funzionalità alcoliche, considerato un importante veicolo per sostanze attive per la sua proprietà umettante, igroscopica e idrosolubile, rappresenta una valida alternativa ai corticosteroidi nel trattamento della DS del cuoio capelluto. Uno studio controllato, in doppio cieco, condotto su 39 pazienti, in cui è stata comparata l'efficacia di una soluzione contenente propilene glicole 15%, etanolo 50%, e acqua 35%, con un'altra contenente etanolo 50% e acqua 50%, ha mostrato risoluzione del quadro clinico nel 89% e nel 32% dei casi, rispettivamente, con significativa riduzione delle colonie di *P. orbicolare*.

Miconazolo: appartiene alla famiglia degli imidazoli. In uno studio in doppio cieco, controllato, condotto su 70 pazienti affetti da DS del cuoio capelluto è stata dimostrata la maggiore efficacia dell'associazione miconazolo 2% e idrocortisone 1% ($p < 0,01$), rispetto al miconazolo 2% o all'idrocortisone 1% in monoterapia.

Solfuro di selenio: appartiene alla famiglia degli antimicotici non imidazolici. In uno studio randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, condotto su 246 pazienti, è stata dimostrata l'efficacia del solfuro di selenio 2% (2 vv./sett.), sebbene i risultati ottenuti siano leggermente inferiori al ketoconazolo 2%.

Clobetasolo propionato: vedi pag. 86-87.

Altri principi attivi

In letteratura sono presenti studi clinici talvolta limitati che dimostrano l'efficacia di altri principi attivi.

Allilammine (terbinafina, naftifina) e benzilammine (butenafina): hanno meccanismi d'azione simili legati alla capacità di ridurre la sintesi dell'ergosterolo inibendo lo squalene epossidasi.

In uno studio aperto condotto su 9 pazienti, la naftifina 1% gel (2 vv./die) ha dimostrato la sua efficacia e sicurezza nel trattamento della DS del cuoio capelluto di grado moderato, con un netto miglioramento del quadro clinico nell'89% dei pazienti.

La butenafina presenta inoltre proprietà anti-infiammatorie e sembrerebbe in grado di ridurre l'eritema UVB-indotto.

Fluconazolo: appartenente alla famiglia degli imidazoli, inibisce la 14 α -metil-lanosterolo-demetilasi che catalizza la conversione del lanosterolo in ergosterolo. In uno studio aperto condotto su 26 pazienti affetti da DS del volto e del cuoio capelluto, il fluconazolo 2% shampoo (2 vv./sett.) ha mostrato la sua efficacia nell'80% dei pazienti determinando una remissione completa della dermatite.

Bifonazolo: appartiene alla famiglia degli imidazoli, inibisce la biosintesi dell'ergosterolo mediante l'inibizione della 14 α -metil-lanosterolo-demetilasi. In uno studio in aperto, condotto su 19 pazienti affetti da DS del cuoio capelluto è stata dimostrata l'efficacia dell'associazione dell'urea 40% con bifonazolo 1%, determinando una risoluzione clinica completa nel 73,2% dei casi dopo 2 settimane di trattamento.

Piroctonolamina: appartenente alla famiglia degli antimicotici non imidazolici, è una molecola dotata di azione antimicrobica e antiossidante.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 2 gruppi di 30 pazienti ciascuno, è stato valutato l'utilizzo dell'associazione di acido salicilico 2%, piroctonolamina 0,75% ed elubiol 0,5% (famiglia degli imidazolati) shampoo e del catrame vegetale 0,5% shampoo, con una riduzione

significativa ($p < 0,02$) della conta di *Malassezia* spp. nel primo gruppo rispetto al gruppo di controllo. La sua tollerabilità si è dimostrata molto alta.

Acido salicilico: è un acido carbossilico utilizzato nel trattamento della DS del cuoio capelluto la cui reale efficacia non è ben documentata; è dotato di azione decappante e cheratolitica che ne permette l'utilizzo in associazione ad altre terapie con benefici aggiuntivi.

Catrame vegetale: ha azione antifungina e antiinfiammatoria, sebbene alcuni studi ne dimostrino anche capacità seboriducente; in particolare l'attività micostatica in coltura sembrerebbe equivalente a quella del ketoconazolo. È utilizzato come shampoo, sebbene non siano presenti in letteratura studi sufficienti a valutarne l'efficacia nel trattamento DS del cuoio capelluto.

Tea tree oil: l'olio dell'albero del tè ottenuto da un albero australiano, meglio conosciuto come *Melaleuca alternifolia*, rappresenta un'alternativa naturale nel trattamento della DS del cuoio capelluto. Uno studio randomizzato, in singolo cieco, con gruppi paralleli, ha comparato l'efficacia e la tollerabilità del tea tree oil 5% vs placebo e ha mostrato un miglioramento del 41,2% del quadro clinico nel gruppo trattato vs l'11,2% nel secondo gruppo. L'uso topico di tea tree oil è generalmente considerato sicuro anche se, per le sue possibili proprietà estrogeniche e anti-androgeniche, il suo utilizzo è comunque limitato.

7.3 Dermatite seborroica del volto e del tronco

Numerose sono le opzioni terapeutiche disponibili nelle forme lievi e moderate di DS del volto e del tronco. In [Tabella 7.2](#) vengono elencati i principali trattamenti in ordine di efficacia secondo i moderni criteri dell'Evidence Based Medicine (EBM).

1ª scelta	Ketoconazolo
	Idrocortisone
2ª scelta	Litio gluconato
	Ciclopiroxolamina
	Inibitori topici della calcineurina (ITC) (pimecrolimus crema e tacrolimus)
3ª scelta	Fototerapia
	Benzoil-perossido
	Terbinafina
	Metronidazolo

Tabella 7.2 Terapia farmacologica topica della dermatite seborroica del volto e del tronco

Ketoconazolo: in uno studio randomizzato, placebo-controllato, condotto su 1162 pazienti, in cui è stata valutata l’efficacia e la tollerabilità del ketoconazolo 2% crema/schiuma, è stato dimostrato un miglioramento del quadro clinico nel 56% dei gruppi trattati e nel 42% dei gruppi controllo; inoltre, la formulazione in schiuma ha trovato maggiore applicazione in aree pilifere ed è stata meglio tollerata con una bassa incidenza di eventi avversi (14%; 59/427).

Idrocortisone: vedi pag. 86-87.

Litio gluconato: l’efficacia del litio gluconato per il trattamento della DS del volto e del tronco da lieve a moderata è stata ampiamente dimostrata. Uno studio randomizzato, multicentrico, condotto su 289 pazienti ha mostrato un’efficacia maggiore del litio gluconato 8% unguento (52%) rispetto al ketoconazolo 2% emulsione (30,1%), con un livello di sicurezza comparabile (eventi avversi: 26,3% e 25% rispettivamente). Un altro studio multicentrico, randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, condotto su 129 pazienti ha mostrato un tasso di remissione del 90,9% nel gruppo trattato con litio gluconato 8% unguento e del 54,7% nel gruppo di controllo.

Ciclopiroxolamina: in uno studio randomizzato in doppio cieco è stata paragonata l'efficacia della ciclopiroxolamina 1% rispetto al veicolo base nel trattamento della DS del viso di grado lieve-moderato. L'efficacia del trattamento è stata valutata al 14°, 28° e 56° giorno. Al termine dello studio la percentuale di guarigione nei pazienti trattati col farmaco è stata del 63% contro il 34% osservato nel gruppo di controllo. Considerando invece l'andamento della gravità delle lesioni (eritema + desquamazione + bruciore + prurito), al termine dello studio il punteggio di gravità pari a 9,91 al basale è crollato a 0,91 nel gruppo trattato con ciclopiroxolamina mentre è sceso da 10,64 a 3,74 in quello di controllo.

Uno studio randomizzato, veicolo-controllato, in doppio cieco, condotto su 129 pazienti, ha mostrato una maggiore efficacia della ciclopiroxolamina 1% crema (63%) rispetto al veicolo (34%).

Inibitori topici della calcineurina (ITC) (pimecrolimus e tacrolimus): sono macrofili immunosoppressori inibitori della calcineurina. Il pimecrolimus inibisce la sintesi e il rilascio di citochine infiammatorie da parte dei linfociti T, la degranulazione dei mastociti e il rilascio di mediatori preformati (istamina, citochine, triptasi, eicosanoidi), il tacrolimus agisce sui linfociti T helper-2 inibendo così la trascrizione di IL-2 e riducendo la reattività nei confronti di antigeni esogeni. Attualmente gli ITC, pimecrolimus 1% crema e tacrolimus 0,03% e 0,1% unguento, sono indicati solo per il trattamento della dermatite atopica in pazienti di età superiore ai due anni. Studi clinici randomizzati hanno tuttavia mostrato la loro efficacia nella terapia della DS (utilizzo off-label), grazie all'azione antinfiammatoria scevra dagli effetti collaterali dei corticosteroidi (non inibiscono la produzione dermica di collagene e pertanto non comportano il rischio di atrofia).

Il pimecrolimus 1% crema (2 vv./die) rappresenta una valida alternativa agli antimicotici e ai corticosteroidi nella DS del viso anche in virtù della sua formulazione in crema. Esso sembrerebbe inoltre mostrare in vitro una potente attività fungicida nei confronti di *Malassezia furfur*.

Numerose le esperienze cliniche: uno studio, randomizzato, veicolo-controllato, in doppio cieco, effettuato su 96 pazienti, ha dimostrato la maggiore efficacia del pimecrolimus (remissione completa: 36%) rispetto al veicolo

(remissione completa: 21%) già alla seconda settimana di trattamento, in assenza di significativi eventi avversi.

In un altro studio prospettico, in aperto, condotto su 20 pazienti, il pimecrolimus 1% crema ha ridotto il prurito del 87,4% e l'eritema del 91,5%, rispetto al basale.

Ancora, uno studio randomizzato, prospettico, comparativo, in aperto, ha mostrato un'equivalente efficacia del pimecrolimus 1% crema (86,2%) rispetto al ketoconazolo 2% crema (86,1%), sebbene sia stata riscontrata una maggiore incidenza di eventi avversi nei pazienti trattati con pimecrolimus. Uno studio randomizzato, condotto su 64 pazienti, ha mostrato una efficacia maggiore del pimecrolimus 1% crema ($P < 0,05$), rispetto al metilprednisolone aceponato 0,1% crema e al metronidazolo 0,75% gel.

Per quanto riguarda il tacrolimus, un recente studio randomizzato, controllato, in singolo cieco, condotto su 30 pazienti, ha dimostrato uguale efficacia ($P = 0,86$) rispetto all'idrocortisone 1% nel trattamento della DS del viso, ma ha presentato una migliore tollerabilità.

Gli ITC sono generalmente ben tollerati; i principali effetti collaterali sono rappresentati da una iniziale e transitoria sensazione di bruciore locale, che non richiede l'interruzione del trattamento; devono comunque essere utilizzati per brevi periodi in pazienti affetti da DS. Il loro profilo di sicurezza nell'impiego a lungo termine rimane comunque controverso, a causa del rischio potenziale (soprattutto per il tacrolimus) di effetti collaterali di natura neoplastica.

Fototerapia: è ritenuta generalmente una utile opzione terapeutica della DS estesa, anche se non sono stati effettuati studi randomizzati che ne dimostrino realmente l'efficacia.

In uno studio prospettico, in aperto, condotto su 18 pazienti affetti da DS grave, è stata dimostrata l'efficacia del trattamento con UVB a banda stretta dopo 8 settimane ($P = 0,005$).

Benzoil-perossido: è stata dimostrata l'efficacia del benzoil-perossido nel trattamento della DS del volto e del tronco da lieve a moderata.

Terbinafina: in uno studio aperto condotto su 35 pazienti affetti da DS del volto in cui è stata valutata l'efficacia della terbinafina crema all'1% (2 vv./die), è stata riportata una remissione completa del quadro clinico nel 32,3% dei pazienti trattati.

Metronidazolo: appartenente alla famiglia degli imidazoli, è un antibiotico chemioterapico particolarmente efficace su batteri anaerobi e su protozoi, che agisce inibendo la sintesi del DNA. Possiede inoltre azione antinfiammatoria, attraverso l'inibizione del rilascio di mediatori dell'infiammazione da parte dei neutrofili, della chemiotassi dei linfociti e dell'immunità cellulo-mediata, e azione antiossidante, legata alla riduzione della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

In uno studio randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, condotto su 67 pazienti, è stata dimostrata una maggiore efficacia del metronidazolo 0,75% gel rispetto al veicolo ($p < 0,05$). In un altro studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 60 pazienti, il ketoconazolo e il metronidazolo hanno mostrato un sovrapponibile profilo di efficacia, con un miglioramento della sintomatologia clinica nell'82% e nel 79% dei pazienti rispettivamente. Infine, in uno studio randomizzato, prospettico, veicolo-controllato, in doppio cieco, condotto su 56 pazienti, il metronidazolo ha dimostrato un'efficacia statisticamente significativa dopo 8 settimane di trattamento ($p < 0,05$).

Altri principi attivi

Acido azelaico: è un acido dicarbossilico che agisce inibendo l'enzima 5- α reduttasi implicato nella sintesi degli androgeni; possiede azione antibatterica, cheratolitica e antinfiammatoria. È indicato nel trattamento della rosacea ma, grazie ai suoi diversi meccanismi d'azione, trova applicazione anche nel trattamento della DS.

Bifonazolo: in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, condotto su 100 pazienti, il bifonazolo 1% crema ha determinato una risoluzione completa delle lesioni nel 43% dei pazienti in confronto con il 23% dei pazienti che utilizzavano il solo veicolo.

Sertaconazolo: appartenente anch'esso alla famiglia degli imidazoli. In uno studio aperto, condotto su 20 pazienti affetti da DS del viso di grado moderato-severo, è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza del sertaconazolo nitrato 2% in crema.

Fluconazolo: vedi DS del cuoio capelluto, pag. 79.

Promiseb: una formulazione topica non steroidea a base di crema all'acqua è stata approvata dalla FDA come "dispositivo medico" per gestire e ridurre i segni e i sintomi della DS, quali prurito, eritema, desquamazione e dolore. In essa sono contenuti: isoiesadecano, burro di karitè, bisabololo, piroctonolamina, alglicera, vitamina E, allantoina, Vitis vinifera e telmesteina. Studi in vivo sugli animali ne hanno dimostrato un'efficacia paragonabile alla ciclopiroxolamina 0,77% crema. Uno studio pilota, multicentrico, randomizzato, veicolo-controllato, in doppio cieco, effettuato su 60 pazienti affetti da DS del volto di gravità lieve-intermedia, ha evidenziato benefici terapeutici statisticamente superiori di tale dispositivo (percentuale di successo: 68%) rispetto al veicolo (11%) già dopo 28 giorni di trattamento.

Estratto di Anethum graveolens: pianta erbacea appartenente alla famiglia Apiaceae o Umbelliferae. Uno studio comparativo, in doppio cieco, condotto su 115 pazienti affetti da DS ha dimostrato la capacità di prevenzione delle recidive di un'associazione topica composta dall'estratto dell'*Anethum graveolens* e un fosfolipide a catena lunga di sintesi: dopo 8 settimane di trattamento le recidive rappresentavano il 21% nel gruppo trattato con l'emulsione contenente il principio attivo e il 40% nel gruppo di controllo. Tale risultato sembrerebbe riconducibile alla regolazione dei Toll-like receptors (TLR).

7.4 Corticosteroidi topici per il trattamento della DS del cuoio capelluto, del viso e del tronco

I corticosteroidi (CS) sono molecole a struttura steroidea e ad azione antinfiammatoria, immunosoppressiva e antiproliferativa che agiscono sia a livello dell'epidermide che del derma, determinando l'inibizione della proliferazione cellulare di cheratinociti e fibroblasti e la vasocostrizione. In base alla capacità di indurre vasocostrizione e alla loro efficacia terapeutica intrinseca, valutata mediante il test di vasocostrizione (applicazione di una quantità standard di steroide sulla cute sana e misurazione del grado e della durata dello "sbiancamento" indotto dallo stesso), si distinguono 4 classi di potenza (bassa, media, alta, molto alta) (Tabella 7.3). La scelta del CS va quindi effettuata valutando tipologia, sede, gravità ed estensione della patologia nonché l'età del paziente.

I CS sono considerati agenti di prima e di seconda linea (secondo la gravità della malattia e le sedi interessate); l'obiettivo principale del loro utilizzo nella DS è quello di raggiungere un rapido controllo dei segni e sintomi, sebbene, a tal riguardo, sono limitati i dati in letteratura. È stato notato che le recidive si osservano prima e più frequentemente con l'utilizzo dei CS rispetto agli agenti antimicotici e ad altre terapie topiche non steroidee.

L'assorbimento dello steroide topico e quindi sia la sua efficacia che la sua tossicità, variano in relazione ai diversi distretti corporei. Per la DS del cuoio capelluto negli adulti e per le forme moderato-severe, caratterizzate da un coinvolgimento diffuso associato a bruciore e prurito, possono essere utilizzati CS di medio-alta potenza e/o in combinazione con un agente non steroideo, mentre sul viso o altre aree glabre è preferibile utilizzare CS di potenza medio-bassa. L'utilizzo di un veicolo non irritante, e idratante, è spesso utile. In seguito al miglioramento della sintomatologia e del quadro clinico, l'applicazione dei CS può essere ridotta gradualmente nelle successive 1-2 settimane, mentre per prevenire le recidive dovrebbero essere utilizzati agenti non steroidei per almeno un paio di settimane a seguire (terapia di mantenimento).

Il ricorso ai CS appare infine necessario nelle forme di DS acute secondarie a immunosoppressione (es. associata a infezione da HIV).

Potenza bassa	Idrocortisone (acetato) (crema 0,5%, soluzione 50 ml)
Potenza media	Alclometasone (dipropionato) (crema 0,1%, soluzione 0,1%, unguento 0,1%)
	Clobetasone butirrato (crema 0,05%, unguento 0,05%)
	Desametasone (valerato) (crema 0,1%)
	Desametasone sodio fosfato (unguento 0,2%)
	Desonide (crema 0,05%, soluzione 0,05%)
	Idrocortisone (butirrato) (crema 0,1%, crema idrofila 0,1%, emulsione 0,1%, soluzione 0,1%, unguento 0,1%)
Potenza alta	Beclometasone dipropionato (crema 0,025%, soluzione 0,025%)
	Betametasone (benzoato) (crema 0,025-0,1%, emulsione 0,1%, gel 0,1%)
	Betametasone (dipropionato) (crema 0,05%, soluzione 0,05%, unguento 0,05%)
	Betametasone (valerato) (cerotto 2,250 mg, crema 0,1-0,05%, emulsione 0,1-0,05%, schiuma 0,1%, soluzione 0,05%, unguento 0,1-0,05%)
	Budesonide (crema 0,025%, soluzione 0,025%, unguento 0,025%)
	Desossimetasone (emulsione 0,25%)
	Diflucortolone (valerato) (crema 0,1-0,2-0,3%, crema idrofoba 0,1%, pomata 0,3%, soluzione 0,1%, unguento 0,1-0,3%)
	Fluocinolone acetonide (crema 0,025%, pomata 0,025%, soluzione 0,01%)
	Fluocinonide (gel 0,05%, lozione 0,05%, pomata 30 gr)
	Fluticasone (propionato) (crema 0,05%, unguento 0,005%)
	Metilprednisolone aceponato (crema 0,1%, crema idrofoba 0,1%, emulsione 0,1%, soluzione 0,1%, unguento 0,1%)
	Mometasone furoato (crema 0,1%, soluzione 0,1% unguento 0,1%)
	Prednicarbato (crema 0,25%, crema lipofila 0,25%, unguento 0,25%)
	Fluocortolone pivalato/fluocortolone caproato (crema 0,25% + 0,25%, crema idrofoba 0,25% + 0,25%)
Potenza molto alta	Alcinonide (crema 0,1%)
	Clobetasolo propionato (crema 0,05%, schiuma 0,05%, unguento 0,05%, shampoo 500 mcg/g)

Tabella 7.3 Corticosteroidi topici (veicoli e concentrazioni)

7.5 Dermatite seborroica infantile

La terapia della dermatite seborroica infantile (DSI) è unicamente topica, in quanto è solitamente autorisolutiva nell'arco di alcune settimane o mesi. Nel caso di DS del cuoio capelluto è suggerito l'utilizzo di oli emollienti o emulsioni utili per allontanare le squame. In presenza di un'importante componente desquamativa, si può utilizzare una soluzione oleosa con acido salicilico al 3%, da fare agire per alcune ore per poi procedere al risciacquo, oppure uno shampoo a base di ketoconazolo; tuttavia, l'impiego prolungato di prodotti contenenti acido salicilico è da taluni autori sconsigliato per il rischio di assorbimento sistemico (salicilismo). Nei casi con maggior componente infiammatoria si possono utilizzare i CS a bassa potenza. Il ketoconazolo si è inoltre dimostrato utile nella prevenzione delle recidive e rappresenta una buona alternativa all'utilizzo dei CS, sebbene taluni autori ne sconsigliano l'utilizzo per la potenziale tossicità. Anche il bifonazolo appare efficace e sicuro nel trattamento della DS del cuoio capelluto in tale fascia d'età. Per le forme localizzate alle pieghe e all'area del pannolino vengono spesso impiegati blandi antisettici, quali l'eosina al 2% in soluzione acquosa, antimicotici in latte o crema e paste all'ossido di zinco. Inoltre, per la detersione si suggeriscono detergenti oleosi anche per lavaggi frequenti.

Un estratto della radice di liquirizia inflata, il licocalcone, infine, contenuto alla concentrazione dello 0,025% sottoforma di creme idratanti, si è dimostrato efficace nel trattamento della DS infantile.

7.6 Conclusioni

Le indicazioni pratiche sull'utilizzo delle varie terapie topiche farmacologiche e non per la gestione della DS, derivano da dati clinici pubblicati in letteratura e sono fornite al clinico per assisterlo nella scelta terapeutica. Essendo la DS una malattia cronica, gli ottimi risultati clinici ottenuti dipenderanno dalla capacità del dermatologo di unire tali indicazioni all'esperienza clinica e all'"arte" di adeguare la terapia alle esigenze del singolo

paziente. Il medico può modificare il suo approccio nella gestione della DS personalizzandola in base a vari fattori (sede di localizzazione, età, compliance) non prescindendo dalla gravità della malattia, dalla risposta ai precedenti trattamenti e alla tendenza alle recidive. È necessario inoltre informare il paziente sulla natura cronico-recidivante della malattia: un individuo consapevole del decorso della malattia acquista maggiore fiducia e risponde meglio al trattamento. Il paziente dovrebbe essere educato a un corretto uso dei presidi terapeutici e/o cosmetologici, a partire da una corretta detersione, sia nelle fasi acute che in quelle di mantenimento, così come all'uso costante di topici lenitivi e/o antinfiammatori, in modo tale da limitare la sintomatologia e prevenire le recidive. Sarebbe, infine, opportuno fornire corrette indicazioni su quali altri trattamenti cosmetologici (struccanti, make-up, prodotti anti-aging, etc) utilizzare compatibili ovviamente con le terapie suggerite e con la gravità della DS.

Bibliografia

- Abrams BB, Hanel H, Hoehler T (1991) Ciclopirox olamine: a hydroxypyridone antifungal agent. *Clin Dermatol* Oct-Dec; 9: 471-7.
- Aly R, Katz HI, Kempers SE, et al (2003) Ciclopirox gel for seborrheic dermatitis of the scalp. *Int J Dermatol* Sep;42 suppl 1: 19-22.
- Ang-Tiu CU, Meghrajani CF, Maano CC (2012) Pimecrolimus 1% cream for the treatment of seborrheic dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* Jan; 5(1): 91-7.
- Apasrawirote W, Udompataikul M, Rattanamongkolgul S (2011) Topical antifungal agents for seborrheic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Med Assoc Thai*; 94(6): 756-60.
- Arnold WP (1997) Tar. *Clin Dermatol* Sep-Oct; 15(5): 739-44.
- Arora V, Arora S (2007) Management of infantile seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician* Mar 15;75(6): 807.
- Berk T, Scheinfeld N (2010) Seborrheic dermatitis. *P T. Jun*;35(6): 348-52.
- Bonnetblanc JM, Bernard P (1986) Benzoyl peroxide in seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol* Jul; 122(7): 752.
- Borgers M, Degreef H (2007) The role of ketoconazole in seborrheic dermatitis. *Cutis* Oct;80(4): 359-63.
- Brodell RT, Cooper KD (2007) Therapeutic shampoos. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007; 719-29.
- Bukvić Mokos Z, Kralj M, Basta-Juzbašić A, et al (2012) Seborrheic dermatitis: an update. *Acta Dermatovenereol Croat*.20(2): 98-104.
- Carson CF, Hammer KA, Riley TV(2006) *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* Jan; 19(1): 50-62.
- Cicek D, Kandi B, Bakar S, et al (2009) Pimecrolimus 1% cream, methylprednisolone aceponate 0.1% cream, and metronidazole 0.75% gel in the treatment of seborrheic dermatitis: a randomized clinical study. *J Dermatol Treat* 20(6): 344-9.
- Cohen S (2004) Should we treat infantile seborrheic dermatitis with topical antifungals or topical steroids? *Arch Dis Child* Mar;89(3): 288-9.
- Cook BA, Warshaw EM (2009) Role of topical calcineurin inhibitors in the treatment of seborrheic dermatitis: a review of pathophysiology, safety, and efficacy. *Am J Clin Dermatol*;10(2): 103-18.
- Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ, et al (1993). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% sham-

poo in the treatment of moderate to severe dandruff. *J Am Acad Dermatol.* Dec;29(6): 1008-12.

- Del Rosso JQ (2011) Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical topical management. *J Clin Aesthet Dermatol*;4(5): 32-8.
- Dreno B, Chosidow O, Revuz J, et al (2003) STUDY INVESTIGATOR GROUP. Lithium gluconate 8% vs ketoconazole 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicentre, randomized study. *Br J Dermatol Jun*;148(6): 1230-6.
- Dreno B, Moyse D (2002) Lithium gluconate in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicenter, randomised, double-blind study versus placebo. *Eur J Dermatol Nov-Dec*;12(6): 549-52.
- Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, et al (2001) Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol May*; 144(5): 1033-7.
- Elewski B (2009) Safe and effective treatment of seborrheic dermatitis. *Cutis*; 83(6): 333-8.
- Elewski BE, Abramovits W, Kempers S, et al (2007). A novel foam formulation of ketoconazole 2% for the treatment of seborrheic dermatitis on multiple body regions. *J Drugs Dermatol Oct*; 6(10): 1001-8.
- Elewski BE, Cantrell WC (2011) An open-label study of the safety and efficacy of sertaconazole nitrate in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Drugs Dermatol Aug*; 10(8): 895-9.
- Elish D, Silverberg NB (2006) Infantile Seborrheic Dermatitis. *Cutis May*; 77(5): 297-300.
- Emtestam L, Svensson A, Rensfeldt K (2012) Treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with a topical solution of urea, lactic acid, and propylene glycol (K301): results of two double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Mycoses Sep*; 55(5): 393-403.
- Faergemann J (1988) Propylene glycol in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: a double-blind study. *Cutis Jul*; 42(1): 69-71.
- Faergemann J (1986) Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum orbiculare*: treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *Br J Dermatol Jun*; 114(6): 695-700.
- Gold MH, Bridges T, Avakian EV, et al (2012) An open-label pilot study of naftifine 1% gel in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp. *J Drugs Dermatol Apr*; 11(4): 514-8.
- Gündüz K, Inanir I, Sacar H (2005) Efficacy of terbinafine 1% cream on seborrhoeic dermatitis. *J Dermatol Jan*; 32(1): 22-5.

- Gupta AK (2001) Ciclopirox: an overview. *Int J Dermatol* May; 40(5): 305-10.
- Gupta AK, Nicol K, Batra R (2004) Role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.*; 5(6): 417-22.
- Hammer KA, Carson CF, Riley TV, et al (2006) A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Food Chem Toxicol* May; 44(5): 616-25.
- Henley DV, Lipson N, Korach KS, et al (2007) Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med* Feb 1; 356(5): 479-85.
- Ionescu MA, Baroni A, Brambilla L (2011) Double blind clinical trial in a series of 115 patients with seborrheic dermatitis: prevention of relapses using a topical modulator of Toll like receptor 2. *G Ital Dermatol Venereol* Jun; 146(3): 185-9.
- Kim BS, Kim SH, Kim MB, et al (2010) Treatment of seborrheic dermatitis with pimecrolimus cream 1%: an open-label clinical study in Korean patients. *J Korean Med Sci* Oct; 22(5): 868-72.
- Kircik L (2009) An open-label, single-center pilot study to determine the antifungal activity of a new nonsteroidal cream Promiseb Topical Cream) after 7 days of use in healthy volunteers. *Clinics Dermatol* Nov-Dec; 27(6 Suppl): S44-7.
- Kircik L (2010) The evolving role of therapeutic shampoos for targeting symptoms of inflammatory scalp disorders. *J Drugs Dermatol* Jan; 9(1): 41-8.
- Koc E, Arca E, Kose O, et al (2009) An open, randomized, prospective, comparative study of topical pimecrolimus 1% cream and topical ketoconazole 2% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Dermatol Treat*; 20(1): 4-9.
- Lebwohl M, Plott T (2004) Safety and efficacy of ciclopirox 1% shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp in the US population: results of a double-blind, vehicle-controlled trial. *Int J Dermatol* Jul; 43 (Suppl 1): 17-20.
- Lorette G, Ermosilla V(2006) Clinical efficacy of a new ciclopiroxolamine/zinc pyrithione shampoo in scalp seborrheic dermatitis treatment. *Eur J Dermatol*; Sep-Oct 16(5): 558-64.
- McFalda WL, Roebuck HL (2011) Rational management of papulopustular rosacea with concomitant facial seborrheic dermatitis: a case report. *J Clin Aesthet Dermatol* Jan; 4(1): 40-2.
- Nahm WK, Orengo I, Rosen T (1999) The antifungal agent butenafine manifests anti-inflammatory activity in vivo. *J Am Acad Dermatol* Aug; 41(2pt1): 203-6.
- Nalamothu V, O'Leary AL, Kandavilli S, et al (2009) Evaluation of a nonsteroidal topical cream in a guinea pig model of *Malassezia furfur* infection. *Clinics Dermatol* Nov-Dec; 27(6 Suppl): S41-3.
- Naldi L. Seborrheic dermatitis. *Clin Evid* (Online) Dec 7;2010.
- Nenoff P, Haustein UF, Fiedler A (1995) The antifungal activity of a coal tar gel on *Ma-*

lasseezia furfur in vitro. *Dermatology* 191(4): 311-4.

- Ortonne JP, Nikkels AF, Reich K, et al (2011) Efficacious and safe management of moderate to severe scalp seborrhoeic dermatitis using clobetasol propionate shampoo 0.05% combined with ketoconazole shampoo 2%: a randomized, controlled study. *Br J Dermatol*; Jul 165(1): 171-6.
- Ozcan H, Seyhan M, Yologlu S (2007) Is metronidazole 0.75% gel effective in the treatment of seborrhoeic dermatitis? A double-blind, placebo controlled study. *Eur J Dermatol* Jul-Aug; 17(4): 313-6.
- Ozden MG, Tekin NS, Ilter N, et al (2010) Topical pimecrolimus 1% cream for resistant seborrhoeic dermatitis of the face: an open label study. *Am J Clin Dermatol*; 11(1): 51-54.
- Paghdal KV, Schwartz RA (2009) Topical tar: back to the future. *J Am Acad Dermatol* Aug; 61(2): 294-302.
- Papp KA, Papp A, Dahmer B, et al (2012) Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrhoeic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults. *J Am Acad Dermatol* Jul; 67(1): e11-5.
- Parsad D, Pandhi R, Negi KS, (2001) Topical metronidazole in seborrhoeic dermatitis—a double-blind study. *Dermatology*; 202(1): 35-7.
- Patrizi A, Trestini D, Neri I. Dermatite seborroica infantile. In: *La dermatite seborroica. Nuovi concetti e nuove terapie*. Editor TM. Lotti. UTET Periodici, Torino, 2001; pp. 48-55.
- Peyri J, Leonart M (2007) Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrhoeic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr* Sep 98(7): 476-82.
- Picardo M, Cameli N (2008) Seborrhoeic dermatitis. *Evidence-Based Dermatology*. Second Edition. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing; 164-70.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Arrese JE, et al (2001) Effect of ketoconazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrhoeic dermatitis: clinical, squamometric and mycological assessments. *Dermatology*; 202(2): 171-6.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Vroome V, et al (2000) Comparative anti-dandruff efficacy between a tar and a non-tar shampoo. *Dermatology*; 200(2): 181-4.
- Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, et al (2000) Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol* Nov; 143(5): 964-8.
- Rigopoulos D, Katsambas A, Antoniou C, et al (1994) Facial seborrhoeic dermatitis treated with fluconazole 2% shampoo. *Int J Dermatol* Feb; 33(2): 136-7.
- Rovelli F, Mercuri SR, Naldi L (2011) Seborrhoeic dermatitis in clinical practice *Recenti Prog Med*; 102(3): 126-33.
- Satchell AC, Saurajen A, Bell C et al (2002). Treatment of dandruff with 5% tea tree oil

shampoo. *J Am Acad Dermatol* Dec; 47(6): 852-5.

- Schmidt-Rose T, Braren S, Fölster H, et al (2011) Efficacy of a piroctone olamine/climbazol shampoo in comparison with a zinc pyrithione shampoo in subjects with moderate to severe dandruff. *Int J Cosmet Sci Jun*; 33(3): 276-82.
- Schwartz RA, Janusz CA, Janniger CK (2006) Seborrheic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician* Jul 1; 74(1): 125-30.
- Schwartz JR, Shah R, Krigbaum H, et al (2011) New insights on dandruff/seborrheic dermatitis: the role of the scalp follicular infundibulum in effective treatment strategies. *Br J Dermatol* Oct; 165 Suppl 2: 18-23.
- Seckin D, Gurbuz O, Akin O (2007) Metronidazole 0.75% gel vs. ketoconazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* Mar; 21(3): 345-50.
- Shemer A, Nathansohn N, Kaplan B, et al (2000) Treatment of scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole. *Int J Dermatol* Jul; 39(7): 532-4.
- Shin H, Kwon OS, Won CH, et al (2009) Clinical efficacies of topical agents for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: a comparative study. *J Dermatol* Mar; 36(3): 131-7.
- Shuster S, Meynadier J, Kerl H, (2005) Treatment and prophylaxis of seborrheic dermatitis of the scalp with antipityrosporal 1% ciclopirox shampoo. *Arch Dermatol* Jan; 141(1): 47-52.
- Siadat AH, Iraj F, Shahmoradi Z, et al (2006) The efficacy of 1% metronidazole gel in facial seborrheic dermatitis: a double blind study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* Jul-Aug; 72(4): 266-9.
- Squire RA, Goode K (2002) A randomised, single-blind, single-centre clinical trial to evaluate comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and salicylic acid (3%), or ketoconazole (2%, Nizoral) for the treatment of dandruff/seborrheic dermatitis. *J Dermatolog Treat* Jun; 13(2): 51-60.
- Stefanaki I, Katsambas A (2010) Therapeutic update on seborrheic dermatitis. *Skin Therapy Lett* 15:1-4.
- Sugita T, Tajima M, Tsubuku H, et al (2006) A new calcineurin inhibitor, pimecrolimus, inhibits the growth of *Malassezia* spp. *Antimicrob Agents Chemother* Aug; 50(8): 2897-8.
- Supanaranond W, Desakorn V, Sitakalin C, et al (2001) Cutaneous manifestations in HIV positive patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* Mar ;32(1): 171-6.
- Tatlican S, Eren C, Oktay B, et al (2010) Experience with repetitive use of pimecrolimus: exploring the effective and safe use in the treatment of relapsing seborrheic dermatitis. *J Dermatolog Treat* Mar; 21(2): 83-5.

- Thaci D, Salgo R (2010). Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *ClinDermatol* Jan-Feb; 28(1): 52-6.
- Vardy DA, Zvulunov A, Tchetov T, et al (2000) A double blind, placebo-controlled trial of a ciclopirox olamine 1% shampoo for the treatment of scalp seborrheic dermatitis. *J Dermatol Treat* 11(2): 73-7.
- Wananukul S, Chatproedprai S, Charutragulchai W (2012) Randomized, double-blind, split-side comparison study of moisturizer containing licochalcone vs. 1% hydrocortisone in the treatment of infantile seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* Jul; 26(7): 894-7.
- Warshaw EM, Wohlhuter RJ, Liu A, et al (2007) Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy trial of pimecrolimus cream 1% for the treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* Aug; 57(2): 257-64.
- Williams J, Coulson I (2010) Seborrheic eczema. In: Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of Skin Disease: Comprehensive therapeutic strategies*, 3rd edn. Saunders Elsevier, Edinburgh 2010.
- Wright MC, Hevert E, Rozman T (1993). In vitro comparison of antifungal effects of a coal tar gel and a ketoconazole gel on *Malassezia furfur*. *Mycoses* May-Jun; 36(5-6): 207-10.
- Zeharia A, Mimouni M, Fogel D (1996) Treatment with bifonazole shampoo for scalp seborrhea in infants and young children. *Pediatr Dermatol* Mar-Apr; 13(2): 151-3.
- Zienicke H, Korting HC, Braun-Falco O, et al (1993) Comparative efficacy and safety of bifonazole 1% cream and the corresponding base preparation in the treatment of seborrheic dermatitis. *Mycoses* Sep-Oct; 36(9-10): 325-31.

8. TERAPIA SISTEMICA DELLA DERMATITE SEBORROICA

Mauro Barbareschi

Ricercatore confermato, Unità operativa di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Stefano Veraldi

Professore Associato, Unità operativa di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Susanna Benardon

Medico interno, Unità operativa di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

La dermatite seborroica (DS) è una affezione cronica con frequenti acuzie e tendenza alla recidiva. Per questo si deve avvisare il paziente che ottenere risoluzioni complete dopo la terapia (anche quella sistemica) è un obiettivo difficile da raggiungere.

L'uso di farmaci sistemici nella dermatite seborroica è indicato:

1. nelle forme acute
2. nelle forme diffuse
3. nelle forme resistenti
4. nelle forme HIV-associate
5. nelle forme associate a disturbi neurologici (Parkinson, sindromi piramidali, epilessie, sindromi depressive).

L'obiettivo della terapia sistemica è quello di riportare sotto controllo i sintomi della DS e poter utilizzare efficacemente i trattamenti topici come prevenzione/mantenimento.

Il pre-requisito per i farmaci utilizzati è che possano essere attivi su almeno uno dei meccanismi implicati nell'eziopatogenesi della DS.

8.1 Antifungini

Il loro utilizzo sfrutta non solo l'azione diretta sulla *Malassezia*, ma anche l'effetto sulla risposta infiammatoria successiva alla presenza della *Malassezia*. Gli antimicotici sistemici che trovano indicazione nella DS sono i triazoli (itraconazolo e fluconazolo) i diazoli (chetoconazolo) e le allilamine (terbinafina) (Tabella 8.1). Gli azolici e la terbinafina inibiscono la sintesi dell'ergosterolo (un componente fondamentale della membrana cellulare fungina) mentre i diazoli e i triazoli inibiscono un enzima (14- α -sterol demetilasi) che porta all'accumulo di 14- α -metilsterolo con conseguente inibizione della crescita micotica. La terbinafina blocca inoltre l'enzima squalene 2,3-epossidasi interferendo con la sintesi dell'ergosterolo e accumulo successivo di squalene ovvero molecola dotata di azione fungicida. Sono stati proposti altri tre ulteriori meccanismi d'azione per la terbinafina:

- a) modulazione dell'attività dei neutrofili;
- b) effetto scavenger attraverso la neutralizzazione delle specie reattive dell'ossigeno;
- c) normalizzazione della secrezione sebacea.

8.2 Chetoconazolo

Sebbene sia stato il primo antifungino somministrato per via sistemica nel trattamento della DS attualmente è stato abbandonato a causa della sua epatotossicità. Il chetoconazolo viene ormai utilizzato solo per via topica. Ford GP et al., hanno condotto uno studio clinico randomizzato su 20 pazienti affetti da DS nel quale veniva confrontata l'efficacia del chetoconazolo alla dose di 200 mg/die versus placebo. Dopo le prime 4 settimane i pazienti in trattamento con il placebo passavano al chetoconazolo e viceversa per altre 4 settimane. Un miglioramento significativo della dermatite sia clinico che soggettivo era presente nei pazienti trattati con l'antifungino; nei pazienti trattati con il placebo il quadro non si modificava e si notava

un peggioramento nei pazienti precedentemente trattati con chetoconazolo successivamente passati al placebo.

8.3 Itraconazolo

È attualmente ritenuto il farmaco di prima scelta nel trattamento sistemico della DS sia nelle fasi acute che in quelle recidivanti.

L'itraconazolo è metabolizzato a livello epatico attraverso il citocromo P450. Nel plasma circola a concentrazioni equimolari con il suo metabolita attivo: l'idrossi-itraconazolo. Numerosi farmaci possono utilizzare il citocromo P450 interagendo tra di loro con modificazione delle loro proprietà farmacologiche e aumentati rischi di tossicità o diminuita efficacia. L'itraconazolo ha un buon profilo di sicurezza alla dose di 200 mg/die. Epatotossicità, epigastralgie, aumento dell'inotropismo cardiaco, ipokaliemia, ipertrigliceridemia, aumento delle transaminasi sono gli effetti collaterali più frequenti in corso di terapia con itraconazolo. Tali eventi avversi sono però poco frequenti e si registrano di solito quando il farmaco è somministrato in contemporanea ad altri – come riportato – che sfruttano il citocromo P450 o quando i dosaggi sono elevati (400/600 mg/die).

L'efficacia terapeutica dell'itraconazolo trova spiegazione nel fatto che viene escreto anche attraverso il sebo concentrandosi a livello dello strato corneo dove colonizza la *Malassezia*. Inoltre, la cheratinofilia e la lipofilia della molecola ne consentono la prolungata persistenza nella cute e nelle appendici cutanee anche dopo la sua sospensione. Uno studio condotto da Kose et al. su 29 pazienti affetti da DS ha dimostrato una marcata riduzione della flogosi oltre che un miglioramento della sintomatologia lamentata dai pazienti dopo somministrazione sistemica di itraconazolo alla dose di 200mg/die per una settimana sospeso poi per le tre settimane successive e riassunto alla dose di 200 mg/die per i primi due giorni del mese per i successivi due mesi.

Matasaro et al. ha trattato 30 pazienti affetti da DS della fronte e del volto con dosi di 150 e 200 mg/die di itraconazolo una volta alla settimana per un periodo variabile di due o tre mesi. Il 67% dei pazienti ha mostrato una guarigione completa o un miglioramento giudicato marcato al termine del trattamento.

Faergemann et al. ha condotto uno studio su 10 pazienti affetti da seborrasi del cuoio capelluto e del volto. L'itraconazolo orale è stato somministrato alla dose di 50 mg/die per due settimane. I pazienti che hanno risposto al trattamento hanno continuato il farmaco per altre 4 settimane alla dose di 100 mg/die. Al termine del trattamento in quattro pazienti si è ottenuta la remissione delle sole lesioni localizzate al cuoio capelluto mentre in un paziente la remissione è stata completa. L'efficacia dell'itraconazolo come farmaco di mantenimento è emersa da uno studio condotto da Caputo et al. su 160 pazienti affetti da DS. I pazienti sono stati trattati per sette giorni con itraconazolo alla dose di 200 mg/die. Successivamente il dosaggio è stato fissato a 200 mg/die per i primi due giorni del mese per i successivi otto mesi. Nessuna recidiva è stata osservata durante il periodo di osservazione.

Un altro studio condotto da Baysal et al. ha messo in luce l'utilità dell'itraconazolo a basso dosaggio intermittente nella profilassi delle recidive. 32 pazienti non responsivi dopo un mese di trattamento con steroide topico sono stati reclutati e sottoposti a trattamento sistemico con itraconazolo per una settimana alla dose di 200 mg/die associando idrocortisone 1% topico per tutto il primo mese dello studio. Quindi lo steroide topico è stato sospeso e l'itraconazolo è stato somministrato per i primi due giorni del mese per undici mesi alla dose di 200 mg/die. 28 pazienti hanno concluso lo studio. 19 hanno ottenuto un miglioramento completo e 3 una risposta parziale. Un recentissimo lavoro di Das et al. ha confermato l'utilità dell'itraconazolo per il trattamento della DS severa.

8.4 Fluconazolo

Possiede la caratteristica di essere completamente assorbito dal tratto gastro-intestinale indipendentemente dal pH o dagli alimenti. Il fluconazolo è in grado di aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di alcuni farmaci come il warfarin, ciclosporina, tacrolimus, teofillina. La rifampicina riduce i livelli ematici di fluconazolo.

Uno studio randomizzato controllato ha valutato l'efficacia della terapia short-term con fluconazolo versus placebo in 63 pazienti affetti da DS.

Il farmaco è stato somministrato in 27 pazienti alla dose di 300 mg alla settimana per due settimane. Il miglioramento clinico nei pazienti in terapia antimicotica non si è dimostrato significativamente superiore a quello registrato nei pazienti in terapia con placebo.

Zisova LG ha recentemente pubblicato una esperienza positiva nel trattamento della blefarite seborroica somministrando fluconazolo alla dose di 200 mg/settimana per quattro settimane.

8.5 Terbinafina

La terbinafina è una molecola lipofila in grado di accumularsi nei tessuti riuscendo a mantenere concentrazioni efficaci anche dopo la sua sospensione. È una molecola sicura e ben tollerata con bassa incidenza di effetti collaterali. Tra le possibili reazioni avverse vanno citate epigastralgie, epatotossicità, neutropenia, rash cutanei, sindrome di Stevens-Johnson.

Uno studio multicentrico randomizzato condotto da Scaparro et al. ha dimostrato l'efficacia della terbinafina versus placebo alla dose di 250 mg/die per un periodo di quattro settimane.

Un altro studio multicentrico randomizzato ha valutato l'efficacia della terbinafina versus placebo nel trattamento della DS. I pazienti inclusi nel trial sono stati suddivisi in due gruppi in base alla localizzazione delle lesioni. Gruppo a) aree esposte - volto - gruppo b) aree nascoste - tronco e cuoio capelluto. Entrambi i gruppi di pazienti hanno assunto il farmaco per sei settimane alla dose giornaliera di 250 mg. Un miglioramento clinico e soggettivo giudicato significativamente maggiore rispetto a placebo è stato registrato solamente nel gruppo di pazienti con lesioni in sedi non esposte. 661 pazienti affetti da DS moderata-severa e non responsiva alle terapie convenzionali sono stati arruolati in uno studio condotto da Cassano et al. per valutare l'efficacia della terbinafina nel trattamento della DS. Miglioramenti clinici significativi della DS e una drastica riduzione delle recidive alla sospensione del farmaco sono stati ottenuti utilizzando terbinafina per os alla dose di 250 mg/die per i primi 12 giorni del mese per tre mesi consecutivi. I regimi terapeutici intermittenti si sono dimostrati vantaggiosi in termini di tollerabilità, compliance e costi.

8.6 PUVA terapia

Buoni risultati nel trattamento della DS sono stati riportati sia con la fototerapia UVB, UVB narrow-band (UVB-NB), UVB broad-band (UVB-BB), UVA e PUVA. Il meccanismo d'azione dei raggi ultravioletti è presumibilmente legato alla soppressione dell'infiammazione e all'inibizione della crescita della *Malassezia*. La foto chemioterapia o PUVA terapia sfrutta l'azione combinata degli UVA (320-400 nm) con psoraleni assunti per via orale o somministrati topicamente. Gli psoraleni utilizzati in foto chemioterapia sistemica sono l'8-metossipsoralene (8-MOP) e il 5-metossipsoralene (5-MOP) entrambi assunti due ore prima dell'irradiazione con UVA. Gli schemi terapeutici utilizzati sono uguali a quelli impiegati nel trattamento della psoriasi, ma per ottenere la remissione della DS occorrono di norma un numero di trattamenti inferiore. Diversi lavori hanno confermato l'utilità della PUVA terapia nelle forme di DS refrattarie ai trattamenti convenzionali, particolarmente diffuse e infiammatorie o trattate cronicamente con steroidi topici. La PUVA terapia permette la progressiva riduzione della posologia steroidea fino a completa sospensione.

8.7 Isotretinoina orale

Benché l'entità della escrezione sebacea (sebum excretion rate SER) non sia aumentata nei pazienti rispetto ai controlli sani alcuni lavori hanno evidenziato nella DS alterazioni qualitative a carico della composizione lipidica della ghiandola sebacea.

La caratteristica peculiare dell'acido 13-cis retinoico è quella di esercitare un effetto diretto sulla ghiandola sebacea e sul suo metabolismo. L'isotretinoina somministrata per via sistemica riduce la produzione di sebo e modifica la sua composizione creando un habitat sfavorevole alle *Malassezie*. Due lavori distinti hanno dimostrato un significativo miglioramento clinico delle DS dopo utilizzo per sei settimane di isotretinoina orale alle dosi rispettivamente di 0,5 mg/kg/die e 1 mg/kg/die.

Saurat et al. ne suggeriscono un impiego protratto per almeno 5-6 mesi alla dose di 0,5-0,6 mg/kg/die. I risultati raggiunti con isotretinoina orale sono eccellenti, meno rapidi ma più duraturi rispetto a quelli ottenuti con

gli imidazolici sistemici. La teratogenicità della isotretinoina orale ne limita all'atto pratico l'impiego nei soggetti di sesso femminile. Il suo impiego va rivolto a forme gravi e resistenti.

Barzilai et al. hanno descritto cinque casi di eruzione DS-like in pazienti in trattamento con isotretinina sistemica per acne. Gli Autori hanno attribuito tale possibilità a causa di un dis-microbismo cutaneo favorito dalla isotretinina.

Molecola/Dose	Durata	Commenti
Chetoconazolo		
200 mg/die	4 settimane	Migliore efficacia rispetto al placebo
Itraconazolo		
200 mg/die	7 gg, poi primi 2 gg del mese dei successivi 2 mesi	Efficace come terapia d'attacco e come prevenzione delle recidive
200 mg/die	7 gg, poi primi 2 gg del mese dei successivi 8 mesi	Efficace come terapia d'attacco e come prevenzione delle recidive
200 mg/die	7 gg, poi primi 2 gg del mese dei successivi 11 mesi + idrocortisone topico 1% 2 volte/die per il primo mese di terapia	Efficace come terapia d'attacco e come prevenzione delle recidive

Fluconazolo		
300 mg/settimana	2 settimane (short contact therapy)	Efficacia non significativamente superiore rispetto al placebo
Terbinafina		
250 mg/die	4 settimane	Migliore efficacia rispetto al placebo
250 mg/die	6 settimane	Efficacia significativamente superiore al placebo solo nei pz con lesioni in aree non esposte
250 mg/die	Primi 12 gg consecutivi del mese per 3 mesi consecutivi	Miglioramenti clinici significativi associati a ridotta incidenza di recidive e a maggiore compliance

Tabella 8.1 Terapie antifungine sistemiche riportate in letteratura per la DS

Bibliografia

- Barzilai A, David M, Trau H et al (2008) Seborrheic dermatitis-like eruption in patients taking isotretinoin therapy for acne: retrospective study of five patients. *Am J Clin Dermatol*. 9(4): 255-61.
- Baysal V, Yildirim M, Ozcanli C, Ceyhan AM Et al (2004) Itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a new treatment modality. *Int J Dermatol* 43(1): 63-6.
- Camera E, Cannistraci C, Briganti S et al (1999) Scavenging effects of terbinafine on free radicals in vitro. *British Journal of Dermatology* 140(4): 640-4.
- Caputo R, Barbareschi M (2002) Itraconazole: new horizons. *G Ital Dermatol Venereol* 137: 1-7.
- Cassano N, Amoruso A, Loconsole F et al (2002) Oral Terbinafine for the treatment of seborrheic dermatitis in adults. *Int J Dermatol* 41(11): 821-2.
- Cömert A, Bekiroglu N, Gürbüz O, et al (2007) Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study. *Am J Clin Dermatol* 8(4): 235- 8.
- Cowley NC, Farr PM, Shuster S (1990) The permissive effect of sebum in seborrhoeic dermatitis: an explanation of the rash in neurological disorders. *Br J Dermatol* 122(1): 71-6.
- Cunliffe WJ, Jones DH, Pritlove J et al (1985) Long-term benefit of isotretinoin in acne. In: Saurat JH (ed). *New trend research and therapy*. Basel: Karger, 1985.
- Das J, Majumdar M, Chakraborty U, et al (2011) Oral itraconazole for the treatment of severe seborrhoeic dermatitis. *Indian J Dermatol*. Sep-Oct;56(5): 515-6.
- Elewski BE. (1993) Mechanism of action of systemic antifungal agents. *J Am Acad Dermatol* 28(5 Pt 1): 28-34.
- Ford GP, Farr PM, Ive FA et al (1984) The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. *Br J dermatol* 111(5): 603-7.
- Gupta AK, Batra R, Bluhm R, et al (2004) Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol* 51(5): 785-98.
- Gupta AK, Ryder JE, Nicol K et al (2003) Superficial fungal infections: an update on Pityriasis Versicolor, Seborrheic Dermatitis, Tinea Capitis and Onychomycosis. *Clinics in Dermatology* 21(5): 417-25.
- Holden CA, Berth-Jones J (2004) Eczema, Lichenification, Prurigo and Erythroderma. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Blackwell Science; 17: pag.10-5.
- Hughes BR, Cunliffe WJ (1994) A prospective study of the effect of isotretinoin on the follicular reservoir and sustainable sebum excretion rate in patients with acne. *Arch Dermatol* 130(3): 315-8.
- Jones DH, Greenwood R, Cunliffe WJ (1983) Dose-response relationship of sebum suppression by 13-cisretinoic acid in severe acne. *Br J Dermatol* 109(3): 366-7.
- Jones TC (1990) Treatment of dermatomycoses with topically applied allylamines: naftiline

and terbinafine. *J Dermatol Treat* 1(Suppl.2): 29-32.

- Kose O, Erbil H, Gur AR (2005) Oral itraconazole for the treatment of seborrhoeic dermatitis: an open, noncomparative trial. *J EADV* 19(2): 172-5.
- Misery L, Plantin P (1997) Dermatite séborrhéique. *Ann Dermatol Venerol* 124(1): 30-6.
- Peter RU, Richarz-Barthauer U (1995) Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 132(3): 441-5.
- Petranyi G, Ryder NS, Stütz A (1984) Allylamine derivatives: new class of synthetic antifungal agents inhibiting fungal squalene epoxidase. *Science* 224(4654): 1239-41.
- Pirkhammer D, Seeber A, Honigsmann H et al (2000) Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol* 143(5): 964-8.
- Plewig G, Jansen T Seborrhoeic dermatitis. Fitzpatrick's. *Dermatology in general medicine*. V edition. McGraw-Hill edition. Volume II; Chapter 126: 1482-9.
- Rausch U, Jacobs PH (1984) Tinea versicolor: treatment and prophylaxis with monthly administration of ketoconazole. *Cutis* 34(5): 470-1.
- Rebora A, Rongioletti F (1993) The red face: seborrhoeic dermatitis. *Clinics Dermatology* 11(2): 243-51.
- Roberts MM (1991) Developments in the management of superficial fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 28(Suppl.A): 47-57.
- Robertson U (1987) Itraconazole in the treatment of widespread tinea versicolor. *Clin Exp Dermatol* 12: 178-80.
- Rosen T, Schell BJ, Oengo I (1997) Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *International Journal of Dermatology* 36(10): 788-92.
- Salo O, Lassus A et al (1983) Behandlung der Dermatitis atopica und der Dermatitis seborrhoica mit delektiver UVPhototherapy und PUVA. *Dermatol Monatsschr* 169(6): 371-5.
- Scaparro E, Quadri G, Virno G et al (2001) Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo controlled trial. *Br J Dermatol* 144(4): 854-7.
- Sehgal Vn, Khandpur S (2002) Antifungal agents: unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol* 20(5): 481-9.
- Vena GA, Micali G, Santoiani P (2005) Oral terbinafine in the treatment of multi-site seborrhoeic dermatitis: a multicenter, double-blind placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 18(4): 745-53.
- Wikler JR, Janssen N, Bruynzeel DP et al (1990) The effect of UV-light on pityrosporum yeasts: ultrastructural changes and inhibition of growth. *Acta Derm Venerol* 70(1): 69-71.
- Zisova LG (2009) Treatment of malassezia species associated seborrhoeic blepharitis with fuconazole. *Folia Med(Plovdiv)* Jul-Sept; 51(3): 57-9.

9. COSMETOLOGIA DELLA DERMATITE SEBORROICA

Maria Pia De Padova

Specialista in Dermatologia e Venerologia, Ospedale Privato "Nigrisoli", Bologna

Mariangela La Macchia

Specialista in Radioterapia, Dottorato di Ricerca Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

I pazienti affetti da dermatite seborroica (DS) devono essere adeguatamente informati sull'andamento recidivante e cronico della malattia e sulle opzioni terapeutiche disponibili, che non sono, però, in grado di ottenere una guarigione definitiva, ma permettono, se impiegate adeguatamente, di ottenere un controllo ottimale dei sintomi.

Lo sviluppo del DS è favorito da 3 fattori:

1. le alterazioni lipidiche
2. il ruolo della *Malassezia* spp.
3. la suscettibilità individuale

Le alterazioni qualitative e quantitative della produzione di sebo delle ghiandole sebacee determinano uno stato di anomala reattività dermo-epidermica, sostenuta da alterati livelli distrettuali cutanei di citochine pro-infiammatorie. La constatazione che in corso di DS non aumenta la secrezione sebacea, porta a valutare in maniera più attenta eventuali alterazioni della composizione lipidica del sebo stesso. In particolare occorre valutare il ruolo svolto dallo squalene, un lipide specifico del sebo umano, che nel corso della malattia tende a diminuire in maniera quasi proporzionale al calo di vitamina E, e all'aumento di squalene mono-idrossi-perossido. Lo squalene è, infatti, il lipide più colpito e va incontro a una rapida degradazione che facilita l'infiammazione specifica in diverse altre patologie dermatologiche, incluse la DS.

In ogni caso i disturbi seborroici determinano un substrato favorevole allo sviluppo e progressione di stati infiammatori localizzati. In queste condizioni, la *Malassezia* spp. trova terreno fertile per la sua attività, con manifestazioni cliniche tipiche della dermatite seborroica.

Se si vuole interrompere la sequela di eventi che contraddistinguono la DS è necessario intervenire sui vari momenti patogenetici, ma è essenziale agire sull'infiammazione cronica che fa da sfondo e accompagna la sintomatologia clinica della malattia. Diventa allora importante poter disporre di prodotti che consentano un trattamento coadiuvante e lenitivo quotidiano che siano di per se scevri da effetti collaterali, ma che al contempo siano davvero efficaci nel ridurre l'infiammazione presente.

La terapia della DS si è avvalsa sinora di numerosi rimedi a base di zolfo, coaltar, solfuro di selenio, zinco piritione, litio succinato, imidazolici topici, etc in rapporto alle loro proprietà antimicotiche e/o anti-infiammatorie, ma non ha a oggi pienamente risolto il problema e soprattutto non ha evitato le recidive.

9.1 Scopi della cosmetologia

È utile ricorrere a un approccio cosmetologico in questa patologia nella consapevolezza che, indipendentemente dalla terapia farmacologica scelta, il mantenimento della cute in uno stato di benessere e di equilibrio funzionale concorrerà sia a un migliore aspetto della pelle che a favorire una risposta più veloce alla remissione della sintomatologia.

Due sono i principali obiettivi terapeutici da raggiungere e da sottolineare:

1. ridurre i segni e i sintomi della malattia nella fase acuta;
2. evitare le recidive alla sospensione del trattamento.

Per ridurre la colonizzazione cutanea da parte della *Malassezia*, si può ricorrere a cosmetici topici associati ad antimicotici a bassa concentrazione. Per la riduzione dell'infiammazione, in particolare del prurito e dell'eritema, si può scegliere fra antimicotici topici per la loro azione anti-infiammatoria, cortisonici topici o immunomodulatori topici che inibiscono la calcineurina. Infine, per la rimozione delle squame e del sebo in eccesso possiamo ricorrere a cheratolitici e detergenti.

I principi attivi ammessi per uso cosmetico svolgono attività farmacologiche atte a mantenere il buono stato della cute. Tale finalità, è ovvio, non può essere raggiunta se non dall'interazione farmacologica delle sostanze cosmetiche con i processi e i meccanismi che presiedono al mantenimento del corretto funzionamento della fisiologia cutanea.

9.2 Principi chimici

I prodotti cosmetici utilizzati sul cuoio capelluto (shampoo, lozioni e mousse) e del volto (creme, detergenti, mousse), svolgono la loro attività attraverso preparazioni cosmetologiche opportunamente formulate, che controllano la proliferazione della *Malassezia* spp., attraverso, l'uso di sostanze ad azione antinfiammatoria-decongestionante, l'uso di sostanze lievemente cheratomodulanti e idratanti e l'uso di sostanze detergenti delicate.

Gli shampoo, le creme e i detergenti medicati hanno un'azione antimicotica e/o cheratolitica, seppure con minore concentrazione del farmaco attivo, vengono tuttavia considerati cosmetici, avendo chiaramente una più blanda azione rispetto ai farmaci stessi.

Le sostanze topiche più utilizzate a questo scopo sono (Tabella 9.1):

Farmaco	Formulazione	Azione
Ciclopiroxolamina	Shampoo, crema	Antimicotica
Lactoferrina	Crema, mousse	Antimicotica
Ketoconazolo 2%	Shampoo, schiuma, gel, crema, mousse	Antimicotica e anti-infiammatoria
Zinco piritione 1%	Shampoo	Antimicotica e antibatterica
Solfuro di selenio 2,5%	Shampoo	Antimicotica e seboregolatrice
Piroctonolamina 0,5%	Shampoo, gel, crema	Antimicotica e anti-infiammatoria
Succinato di litio	Shampoo, unguento, gel	Anti-infiammatoria e antimicotica

Tea tree	Crema, olio, gel, shampoo	Antisettico, antibatterico e antimicotico
Acido salicilico	Crema, shampoo	Cheratolitica
Aloe	Crema, gel, shampoo	Rigenerante, idratante, antimicrobica e antimicotica
Allantoina	Crema, lozione, shampoo	Cheratolitica, Idratante, lenitiva, riepitelizzante
Vitamina E	Crema, mousse, shampoo, gel	Antiossidante
Acido 18 β glicirretico	Gel, crema,	Lenitiva e idratante
Retinilpalmitato	Shampoo, emulsioni, siero, crema	Idratante e seborregolatrice
Allume di potassio	Crema, shampoo	Seborregolatrice e antisettica
Catrami vegetali	Shampoo, crema	Antifungina

Tabella 9.1 Sostanze topiche che controllano la proliferazione della *Malassezia* spp.

Ciclopiroxolamina: la sua azione antimicotica è dovuta alla sua capacità di legare ioni ferrici sequestrandoli e sottraendoli all'esigenza del metabolismo del fungo.

Lactoferrina: potenzia l'azione degli antimicotici per blocco sequenziale degli ioni ferrici essenziali per il metabolismo dei lieviti.

Ketoconazolo 2%: ha azione antimicotica e anti-infiammatoria.

Zinco piritione 1%: ha azione antimicotica e antibatterica.

Solfuro di selenio 2,5%: ha azione antimicotica e seborregolatoria.

Piroctonolamina 0,5%: ha azione antimicotica e anti-infiammatoria.

Succinato di litio: non in commercio in Italia. Il meccanismo di azione del litio topico non è ben noto, può agire attraverso un'azione antinfiammatoria e antimicotica.

Olio essenziale di tea tree: è un potente antisettico, antibatterico e antimicotico.

Acido salicilico: ha azione cheratolitica, la cui efficacia dipende dalla concentrazione impiegata.

Aloe: ha azione rigenerante, idratante, antimicrobica e antimicotica; facilita la penetrazione e l'assorbimento dei principi attivi e inoltre ha un effetto barriera, che impedisce alla pelle di perdere acqua.

Allantoina: ha azione cheratolitica, soprattutto sul cuoio capelluto

Vitamina E: ha azione antiossidante ben conosciuta. Protegge dalla perossidazione lipidica.

Acido 18- β -glicerretico: ha azione lenitiva e idratante.

Retinilpalmitato: ha azione idratante, sebo regolatrice e antipruriginosa.

Allume di potassio: ha azione antisetica e sebo regolatrice.

Catrami vegetali: hanno azione antifungina lieve.

9.3 Rimedi naturali

Inoltre una varietà di rimedi naturali sono consigliati principalmente come preparati ad azione antinfiammatoria e sebo regolatoria. Tra questi troviamo:

- Olio di borragine (*Borago officinalis*): applicato localmente, per le sue proprietà antinfiammatorie ed emollienti, ripara la cute danneggiata, grazie alla presenza dell'acido linoleico e gamma linolenico; ha inoltre una spiccata azione antipruriginosa
- Echinacea (*Echinacea pallida*): è nota per le sue capacità antibatteriche ed antimicrobiche rese dai terpeni, molecole a basso peso molecolare. È utilizzata in creme e pomate per molti disturbi della pelle, tra cui anche la psoriasi.
- Incenso: deriva da piante appartenenti al genere *Boswellia*, con proprietà antimicrobiche, stimolanti e rivitalizzanti.

Esiste anche la possibilità di utilizzare sostanze naturali quali tarasacco, fumaria e bardana con proprietà depurative e decongestionanti eventualmente supplementati da dieta a base di integratori come la biotina, isoflavoni, metionina, nicotinammide, *serenoa repens*, zinco, acido α -linoleico.

9.4 Conferme dalla letteratura

I dati presenti in letteratura sul trattamento topico della DS sono sovrapponibili ai tre studi clinici eseguiti da un gruppo di esperti nel 2011, i quali hanno consentito di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità cutanea di un trattamento cosmetico, topico e modulabile destinato a pazienti con DS del volto e del c.c. in fase acuta.

20 pazienti con DS del c.c. sono stati trattati con una mousse a base di ciclopiroxolamina, lactoferrina e acido salicilico.

60 pazienti con DS del volto sono stati trattati con una crema detergente a base di ciclopiroxolamina, lactoferrina e acido miristico.

41 pazienti con DS del volto sono stati trattati con gel a base di ciclopiroxolamina e lactoferrina e una crema a base di lactoferrina.

I dermatologi sperimentatori coinvolti hanno valutato i seguenti parametri morfologici (eritema, desquamazione e prurito) e dermatoscopici (squame). L'efficacia dei prodotti è stata valutata:

- nel caso della mousse dopo 7 (T1) e 14 giorni (T2) di trattamento;
- nel caso della crema detergente dopo 15 (T1) e 30 giorni (T2);
- nel caso di gel e crema dopo 15 (T1) 30 (T2) e 45 giorni (T3).

La valutazione clinica è stata effettuata anche mediante l'utilizzo di documentazione fotografica con foto eseguite prima e dopo, associate a immagini dermatoscopiche. È stata, inoltre, conferita ai pazienti la possibilità di esprimere il proprio giudizio attraverso la risposta a un questionario atto a valutare efficacia e tollerabilità del trattamento (secondo i parametri: peggiorato, invariato, lievemente migliorato, migliorato, molto migliorato).

Tutti i pazienti, con tutte le formulazioni testate, hanno riportato:

- significativa riduzione della gravità dei sintomi (prurito)
- risoluzione della desquamazione nel 90% dei casi
- significativo miglioramento dell'eritema
- tollerabilità giudicata buona a 7 gg e ottima a 45 gg
- assenza di effetti collaterali cutanei quali eritema, bruciore, prurito
- giudizio complessivo dei pazienti: migliorato e molto migliorato.

In conclusione, in termini di efficacia terapeutica, tutti i segni clinici obiettivi presi in esame, in particolare la desquamazione, il prurito e l'eritema, mostrano un miglioramento significativo. La tollerabilità del prodotto è stata giudicata buona o ottima nel 100% dei casi. A conferma ulteriore di questi risultati si è registrata una risposta più che positiva al trattamento espressa da parte dei pazienti: "migliorato o molto migliorato".

Il grande vantaggio che ci viene offerto dai prodotti cosmetici è la riduzione o l'assenza di effetti collaterali negativi. Questo è tanto più rilevante se si considera che ci si deve confrontare con una patologia in cui è necessario un trattamento quotidiano, in grado di proteggere la cute e di contrastare efficacemente l'infiammazione cronica che innesca e mantiene la gran parte delle alterazioni cutanee presenti.

Raccolta di immagini prima e dopo il trattamento con ciclopiroxolamina e lactoferrina



Figura 9.1 a Paziente con DS in fase acuta prima del trattamento



Figura 9.1 b Paziente con DS dopo il trattamento

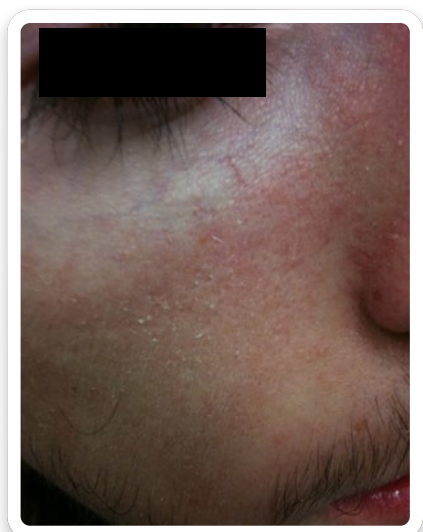


Figura 9.2 a Paziente con una netta desquamazione diffusa all'emivolto ds prima del trattamento



Figura 9.2 b Paziente con risoluzione della desquamazione dopo il trattamento



Figura 9.3 a Paziente in fase eritemato-desquamativa del volto prima del trattamento



Figura 9.3 b Paziente con miglioramento della desquamazione con lieve miglioramento dell'eritema dopo trattamento

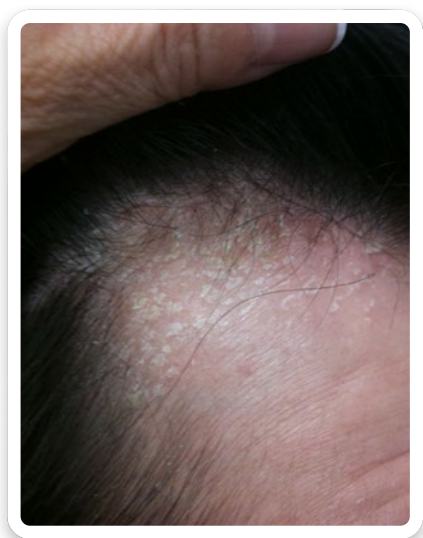


Figura 9.4 a Paziente con DS del c.c. prima del trattamento

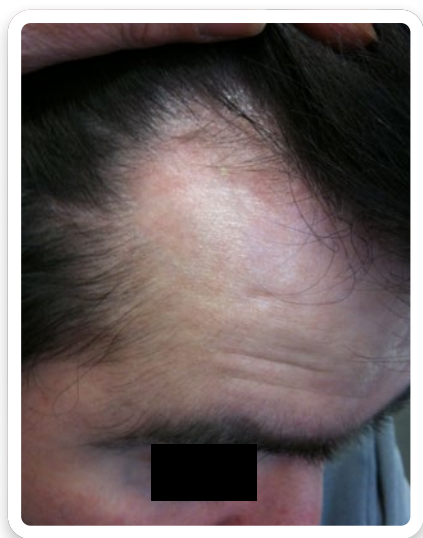


Figura 9.4 b Paziente con DS del c.c. dopo trattamento: netto miglioramento della fase desquamativa



Figura 9.5 a Paziente con eritema diffuso all'emivolto ds prima del trattamento



Figura 9.5 b Paziente con scomparsa dell'eritema dopo il trattamento

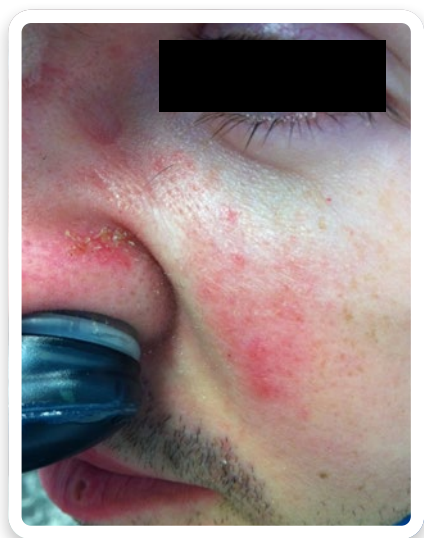


Figura 9.6 a Paziente con eritema diffuso all'emivolto sn prima del trattamento

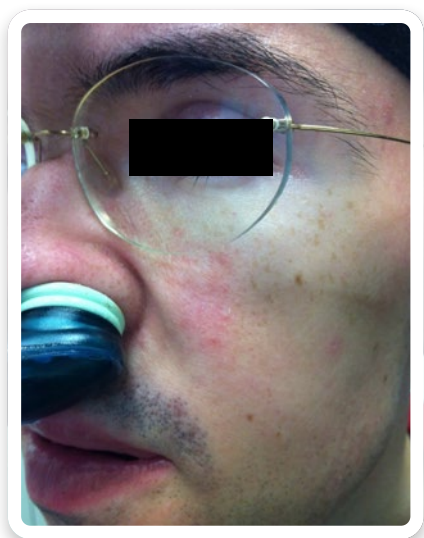


Figura 9.6 b Paziente con scomparsa dell'eritema dopo il trattamento



Figura 9.7 a Paziente con interessamento della fronte prima del trattamento

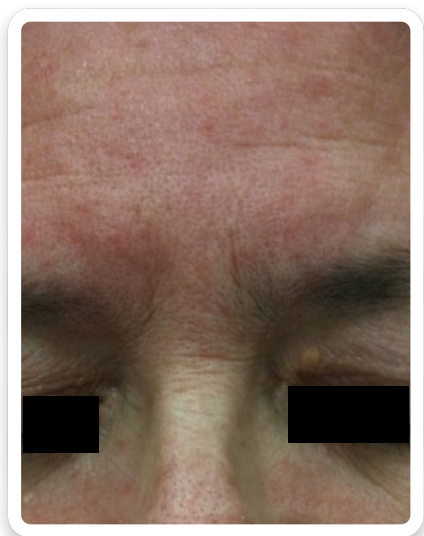


Figura 9.7 b Paziente con interessamento della fronte dopo il trattamento



Figura 9.8 a Paziente in fase eritemato-desquamativa del volto prima del trattamento



Figura 9.8 b Paziente con miglioramento sia della desquamazione che dell'eritema dopo trattamento



Figura 9.9 a Paziente con eritema diffuso e desquamazione all'emivolto sn prima del trattamento



Figura 9.9 b Paziente con scomparsa dell'eritema e della desquamazione dopo il trattamento

Bibliografia

- Celleno L (2001) Guida alla dermatologia cosmetologica. Percorsi editoriali Carocci Ed., Roma.
- Chosidow O, Maurette C, Dupuy P (2003) Randomized, open-labeled, non-inferiority study between ciclopiroxolamine 1% cream and ketoconazole 2% foaming gel in mild to moderate facial seborrheic dermatitis. *Dermatology* 206(3): 233-40.
- De Angelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR, et al (2005) Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: Malassezia fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* Dec 10(3): 295-7.
- Dreno B, Chosidow O, Revuz J, et al (2003) Lithium gluconate 8% vs ketoconazole 2% in the treatment of seborrheic dermatitis: a multicenter, randomized study. *British Journal of Dermatology* Jun 148(6): 1230-6.
- Dreno B, Moyse D (2002) Lithium gluconate in the treatment of seborrheic dermatitis: a multicenter, randomized double-blind study versus placebo. *European Journal of Dermatology* Nov-Dec 12(6): 549-52.
- Elewski BE, Abramovits W, Kempers S, et al (2007) A novel foam formulation of ketoconazole 2% for the treatment of seborrheic dermatitis on multiple body regions. *Journal of drugs in dermatology* Oct 6(10): 1001-8.
- Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, et al (2003) Seborrheic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2003 Jul;21(3): 401-12.
- Seite S, Rougier A, Talarico S, et al (2009) Randomized study comparing the efficacy and tolerance of a lipohydroxy acid shampoo to a ciclopiroxolamine shampoo in the treatment of scalp seborrheic dermatitis. *Journal of Cosmetic Dermatology* Dec 8(4): 249-53.
- Thajima M, Sugita T, Nishikawa A, et al (2008) Molecular analysis of Malassezia microflora in seborrheic dermatitis patients: comparison with other diseases and healthy subjects. *Journal of Investigative Dermatology* Feb 128(2): 345-351.
- Tosti A, Iorizzo M, Piraccini BM, (2001) Il cuoi capelluto. In Lotti T. La dermatite Seborroica. UTET Periodici ed, Milano.
- Veraldi S, Menter A, Innocenti M, et al (2008) Treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis with MAS064D (sebclair), a novel topical medical device: results of a pilot, randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology* Mar 22(3): 290-6.

